

1/29/1

012457572 **Image available**

WPI Acc No: 1999-263680/199922

XRAM Acc No: C99-077738

New factor Xa inhibitors sulfonyl compounds

Patent Assignee: DAIICHI PHARM CO LTD (DAUC)

Inventor: HAGINOYA N; HORINO H; ITO M; KOBAYASHI S; KOMORIYA S; MOCHIZUKI A
; NAGAHARA T; NAGATA T

Number of Countries: 083 Number of Patents: 004

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO-9916747	A1	19990408	98WO-JP04411	A	19980930	199922 B
AU-9892806	A	19990423	98AU-0092806	A	19980930	199935
NO200001636	A	20000329	98WO-JP04411	A	19980930	200036
			2000NO-0001636	A	20000329	
EP-1031563	A1	20000830	98EP-0945542	A	19980930	200042
			98WO-JP04411	A	19980930	

Priority Applications (No Type Date): 97JP-0267117 A 19970930

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO-9916747 A1 J 342 C07D-207/335

Designated States (National): AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU
CZ DE DK EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IS JP KE KG KR KZ LC LK LR
LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM
TR TT UA UG US UZ VN YU ZWDesignated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR
IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

AU-9892806 A C07D-207/335 Based on patent WO-9916747

NO200001636 A C07D-207/12

EP-1031563 A1 E C07D-207/335 Based on patent WO-9916747

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
NL PT SE

Abstract (Basic): WO 9916747 A1

NOVELTY - Sulfonyl compounds (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Sulphonyl compounds of formula (I) and their
salts and solvates are new.R1=H, OH, NO2, CN, halo, A, A', OA, AOA, COOH, COOA, ACO, AOCO,
AOCOA, ACOO or B1A1;

A=alkyl;

A'=hydroxyalkyl;

A1=5 or 6 membered optionally unsaturated carbocyclic or
heterocyclic ring optionally substituted by 1 or 2 NH2;

B1=bond, CO, alkylene, COA, COAO or ACOO;

R2, R3=H, halo, A, AOH or AOA or

R2 or R3 + R1=1-3C alkylene or alkenylene;

R4, R5=H, OH, halo, A or OA, provided that R4 and R5 are not both
H;Q1=optionally substituted optionally unsaturated 5 or 6 membered
carbocyclyl or heterocyclyl or a bicyclyl or tricyclyl;Q2=bond, O, S, 1-6C alkylene, 2-6C alkenylene, 2-6C alkynylene,
NR6CO, NR7(CH2)m or a divalent group Q1 bonded to Q1 via a C;

R6, R7=H or alkyl;

Q3=a group of formula (i)-(iv);

R8-R13, R15, R16 when bonded to a C adjacent to N=H, OH, A, OA,
AOA, OAOA, A', OA', COA', SO2A', CHO, ACHO, COACHO, SO2ACHO, COA, SO2A,
ACOA, ASO2A, COOH, OACOOH, COACOOH, SO2ACOOH, ACOACOOH, ASO2ACOOH,
COOA, ACOOA, OACOOA, COACOOA, SO2ACOOA, AV, OAV, OCAV, OCOAV, COV,
ACOV, OACOV or B2A2;

V=optionally mono or disubstituted amino;

A2=optionally substituted optionally unsaturated 5 or 6 membered

carbocyclyl or heterocyclyl;

B2=bond, CO or alkylene; or

R8-R13, R15, R16 when bonded to a C not adjacent to N=H, A, A', COA', SO2A', CHO, ACHO, COACHO, SO2ACHO, COA, SO2A, ACOA, ASO2A, COOH, ACOOH, COACOOH, SO2ACOOH, ACOACOOH, ASO2ACOOH, AOA, COOA, ACOOA, COACOOA, SO2ACOOA, AV, COAV, COV, ACOV or B3A3;

A3=optionally substituted optionally unsaturated 5 or 6 membered carbocyclyl or heterocyclyl;

B3=O, CO or alkylene;

R8 + R9, R10 + R11, R12 + R13 and/or R15 + R16=optionally substituted, optionally unsaturated 5-7 membered carbocyclyl or heterocyclyl;

R14, R17=H, A, A', COA', SO2A', OA, AOA, COAOA, SO2AOA, CHO, ACHO, COACHO, COA, ACOA, SO2A, ASO2A, ACOOH, COACOOH, SO2ACOOH, ACOACOOH, ASO2ACOOH, COOA, ACOOA, COACOOA, SO2ACOOA, AV, OAV, COAV, COOAV, COV or ACOV; or

R14 + R12 or R13 and/or R17 + R15 or R16=complete an optionally substituted, optionally unsaturated 5-7 membered heterocyclyl;

a, b, d, e, g=0 or 1;

c=0-3;

f, h, i=1-3;

a + b + c=2 or 3;

d + e=0 or 1;

f + g + h=3-5;

T1=CO, CHR18 or C(=NOR19);

R18=H, A, A', AOA, COA, ACOOA, aryl aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl or AV or

R19=H, A, ACOOH, COOA, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl or AV; X1, X2=CH or N.

ACTIVITY - Anticoagulant; Cerebroprotective; Cardiant; Respiratory-Gen.; Thrombolytic.

MECHANISM OF ACTION - Factor-X-Inhibitor.

In an assay

2-((4-((6-chloronaphthlene-2-yl)sulfonyl)-piperazin-1-yl)carbonyl)6,6-dimethyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo(5,4-c)pyridinium iodide had an IC50 for factor Xa of 7.8 nM.

USE - As factor Xa inhibitors useful as anticoagulants and for the treatment and prevention of cerebral infarction, cerebral thrombosis, myocardial infarction, pulmonary infarction, pulmonary thrombosis, Buerger's disease, disseminated intravascular coagulation and deep vein thrombosis.

ADVANTAGE - (I) can be given orally and have rapid and persistent activity with no side effects.

pp; 342 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preparation: (I) are prepared e.g. by reacting a halosulfonyl compound of formula (II) with a heterocyclic group of formula (III).

Title Terms: NEW; FACTOR; INHIBIT; COMPOUND

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Main): C07D-207/12; C07D-207/335

International Patent Class (Additional): A61K-031/34; A61K-031/38;

A61K-031/425; A61K-031/435; A61K-031/44; A61K-031/495; A61K-031/505;

A61K-031/535; A61K-031/55; C07D-211/34; C07D-211/70; C07D-213/56;

C07D-213/73; C07D-213/82; C07D-213/89; C07D-217/02; C07D-233/64;

C07D-239/42; C07D-243/08; C07D-277/40; C07D-295/22; C07D-307/80;

C07D-333/68; C07D-401/10; C07D-495/04; C07D-513/04

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B14-D06; B14-F01B; B14-F04; B14-J01; B14-K01

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C316 F010 F019 F020 F021 G001 G002 G010 G011 G012 G013 G019 G020

G021 G022 G029 G040 G100 G111 G221 G299 H600 H608 H682 H683 H7 H721

J011 J211 J581 K0 K4 K442 M1 M123 M125 M131 M136 M280 M312 M321 M332

M342 M343 M344 M352 M373 M391 M413 M510 M521 M522 M531 M532 M540

M710 M904 M905 P446 P520 P522 P813 0001-47201-T 0001-47201-N

02 C316 F011 F014 F019 F431 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H2 H212 H6
H602 H641 JO J011 J3 J331 KO K3 K353 M1 M113 M280 M320 M413 M510
M522 M532 M540 M710 M904 M905 P446 P520 P522 P813 0001-47202-T
0001-47202-N

03 C316 F011 F014 F019 F431 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H2 H212 H6
H602 H641 JO J011 J3 J331 KO K4 K442 L4 L463 M1 M113 M280 M312 M321
M332 M342 M383 M391 M413 M510 M522 M532 M540 M710 M904 M905 P446
P520 P522 P813 0001-47203-T 0001-47203-N

Generic Compound Numbers: 0001-47201-T; 0001-47201-N; 0001-47202-T;
0001-47202-N; 0001-47203-T; 0001-47203-N

Key Word Indexing Terms:

01 0001-47201-CL, NEW

02 0001-47202-CL, NEW

03 0001-47203-CL, NEW

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2000 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

© 2000 The Dialog Corporation plc

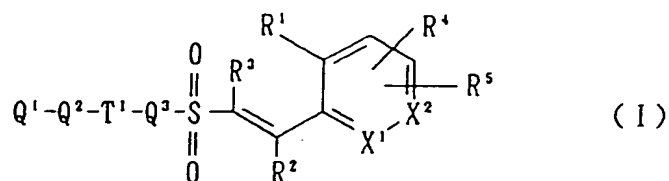


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

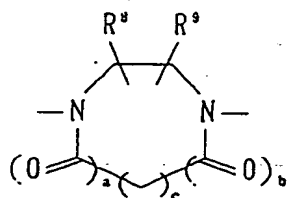
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 207/335, 207/12, 211/34, 211/70, 213/56, 213/82, 213/89, 213/73, 217/02, 233/64, 239/42, 243/08, 277/40, 295/22, 307/80, 333/68, 401/10, 495/04, 513/04, A61K 31/34, 31/38, 31/425, 31/435, 31/44, 31/495, 31/505, 31/535, 31/55</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/16747</p> <p>(43) 国際公開日 1999年4月8日(08.04.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04411</p> <p>(22) 国際出願日 1998年9月30日(30.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/267117 1997年9月30日(30.09.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小林祥三(KOBAYASHI, Shozo)[JP/JP] 小森谷聡(KOMORIYA, Satoshi)[JP/JP] 伊藤昌之(ITO, Masayuki)[JP/JP] 永田 勉(NAGATA, Tsutomu)[JP/JP] 望月明彦(MOCHIZUKI, Akiyoshi)[JP/JP] 萩野谷憲康(HAGINOYA, Noriyasu)[JP/JP] 永原幸恭(NAGAHARA, Takayasu)[JP/JP] 堀野治彦(HORINO, Haruhiko)[JP/JP]</p>		<p>〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: SULFONYL DERIVATIVES</p> <p>(54) 発明の名称 スルホニル誘導体</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div data-bbox="240 1264 768 1415"> <p style="text-align: center;">(I)</p> </div> <div data-bbox="837 1274 1211 1444"> <p style="text-align: center;">(a)</p> </div> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Sulfonyl derivatives represented by general formula (I), salts of the same, and solvates of both; and application of them as drugs: [wherein R¹ is hydrogen, hydroxyl, nitro or the like; R² and R³ are each independently hydrogen, halogeno or the like; R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, halogeno or the like; Q¹ is an optionally substituted saturated or unsaturated 5- or 6-membered cyclic hydrocarbon group or the like; Q² is a single bond, oxygen or the like; Q³ is, e.g., a group represented by formula (a); T¹ is carbonyl or the like; and X¹ and X² are each independently methylidyne or nitrogen]. These compounds exhibit potent Fxa inhibiting activities and serve as excellent anticoagulants which speedily exert satisfactory and persistent anti-thrombotic effects through oral administration and little cause adverse effects.</p>		

(57)要約

本発明は、一般式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ニトロ基等を意味する。 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子等を意味する。 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子等を意味する。 Q^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基等を意味する。 Q^2 は単結合、酸素原子等を意味する。 Q^3 は以下のいずれかの基等を意味する。



T^1 とカルボニル基等を意味する。 X^1 および X^2 はそれぞれ独立して、メチン基または窒素原子を意味する。〕で表されるスルホニル誘導体、その塩およびこれらの溶媒和物；及びこれらの医薬としての応用に関する。これらの化合物は、FXa阻害作用が強く、経口投与で速やかに十分且つ持続的な抗血栓効果を得られる副作用の少ない、優れた抗凝固薬である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	US	米国
CC	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NE	ネジール	VU	ニュー・ヘブリディーズ
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KR	韓国	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		

明 細 書

スルホニル誘導体

技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、FXaと略す）を阻害して強力な抗凝固作用を示す経口投与も可能な新規なスルホニル誘導体又はその塩、およびそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関するものである。

背景技術

不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、パージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再開塞および体外循環時の血栓形成は血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（トロンボシス リサーチ；Thrombosis Research、68巻、507-512ページ、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、FXa阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後に、活性化第VII因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第IX因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化VII因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のFXaへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において活

性化された第X因子 (FXa) はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成する。生成したトロンビンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンビンの生成はさらに増幅される。上記のようにFXaよりも上位の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、FXaよりも上位の凝固系酵素を阻害したのではFXaの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンビンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンビンを阻害するよりも上位に位置するFXaの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る (トロンボシス リサーチ; Thrombosis Research、15巻、617-629ページ、1979年)。

FXa阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことであり、この実験結果よりFXa阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

FXa阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIIIやアンチトロンビンIII依存性のペンタサッカライドなどは、生体内で血栓形成に実際の役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ (トロンボシス リサーチ; Thrombosis Research、68巻、507-512ページ、1992年、ジャーナルオブ クリニカル インベスティゲーション; Journal of Clinical Investigation、71巻、1383-1389ページ、1983年、メビオ; Mebio、8月号、92-97ページ)、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド (TAP) (サイエンス; Science、248巻、593-596ページ、1990年。) およびアンチスタシン (AST) (ジャーナルオブ バイオロジカル ケミストリー; Journal of Biological Chemistry、263巻、10162-10167ページ、1988年) もFXaを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓

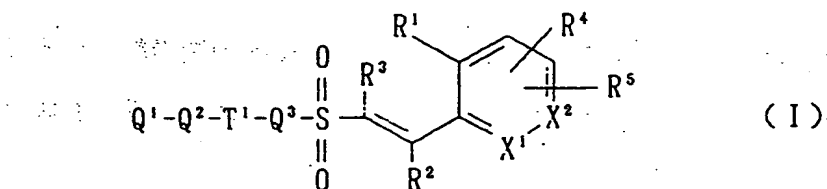
モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様な観点から、アンチトロンビンⅢ非依存性に凝固因子を直接阻害する低分子のFXa阻害薬の開発が行われてきた。

本発明の目的は、FXa阻害作用が強く、経口投与で速やかに十分且つ持続的な抗血栓効果を得られる副作用の少ない、優れた抗凝固薬として有用な新規化合物を提供することにある。

発明の開示

上記実状に鑑み、本発明者らは、新規な抗FXa阻害剤の合成ならびに薬理作用の検討を鋭意実施した結果、新規のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物が、強いFXa阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示し、経口投与においても強く即効的かつ持続的にFXaを阻害し、強力な抗凝固作用、抗血栓作用を示し安全性も高く、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防並びに治療薬として有用であることを見だし本発明を完成した。

本発明は、下記の一般式(I)で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を提供するものである。



[式中、R¹ は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、または基A¹-B¹-

(基中、A¹ は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を

有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。
 B^1 は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味する。)を意味する。

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基またはアルコキシアルキル基を意味する。また、 R^2 または R^3 は、 R^1 と一緒になって炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味してもよい。

R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコシル基を意味する(ただし、 R^4 および R^5 は同時に水素原子であることはない。))。

Q^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基を意味する。

Q^2 は単結合、酸素原子、硫黄原子、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

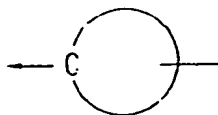
基- $N(R^6)$ -CO-

(基中、 R^6 は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基- $N(R^7)$ -(CH_2) m -

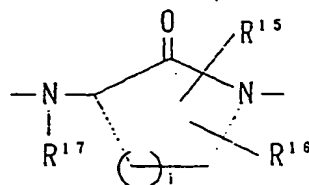
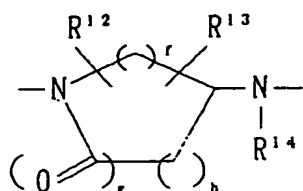
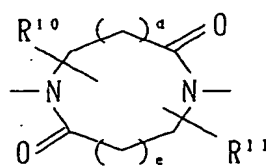
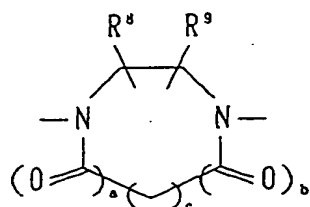
(基中、 R^7 は水素原子またはアルキル基を意味し、 m は0～6の整数を意味する。)、または

基



(この基は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味する。←Cはこの基の炭素原子がQ¹と結合することを示す。)を意味する。

Q³ は以下のいずれかの基を意味する。



(これらの基中、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁵およびR¹⁶が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わないときは、それぞれ独立して、

水素原子、

水酸基、

アルキル基、

アルコキシル基、

アルコシアルキル基、

アルコシアルキルオキシ基、

ヒドロキシアルキル基、
ヒドロキシアルキルオキシ基、
ヒドロキシアルキルカルボニル基、
ヒドロキシアルキルスルホニル基、
ホルミル基、
ホルミルアルキル基、
ホルミルアルキルカルボニル基、
ホルミルアルキルスルホニル基、
アルキルカルボニル基、
アルキルスルホニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルオキシ基
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、または

基 A^2-B^2 -(基中、 A^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^2 は単結合、カルボニル基またはアルキレン基を意味する。)を意味する。

また、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{16} が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合うときはそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、
アルキルスルホニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、または
基 A^3-B^3 - (基中、 A^3 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^3 は単結合、カルボニル基またはアルキレン基を意味する。) を意味する。

また、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{15} および R^{16} は

環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、

R¹⁴およびR¹⁷はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、

アルコキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

カルボキシアルキル基、

カルボキシアルキルカルボニル基、

カルボキシアルキルスルホニル基、

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、

カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、

アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、または
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基を意味する。

また、 R^{14} は R^{12} または R^{13} と一緒に環を構成する炭素原子と R^{14} が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

また、 R^{17} は R^{15} または R^{16} と一緒に環を構成する炭素原子と R^{17} が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

a、b、d、eおよびgはそれぞれ独立して、0または1の整数を意味する。
cは0から3の整数を意味する。f、hおよびiはそれぞれ独立して、1から3の整数を意味する。ただし、aとbとcの和は2または3の整数を意味し、dお

よび e の和は 0 または 1 の整数を意味し、 f と g と h の和は 3 から 5 の整数を意味する。)

T^1 はカルボニル基、
基-CH(R^{18})-

(R^{18} は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) または

基-C(=NOR 19)-

(R^{19} は水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) を意味する。

X^1 および X^2 はそれぞれ独立して、メチン基または窒素原子を意味する。]

また、本発明は上記一般式 (1) で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は上記一般式 (1) で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物；及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は上記一般式 (1) で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の医薬としての使用を提供するものである。

さらに本発明は上記一般式 (1) で表されるスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を患者に投与することを特徴とする血栓または塞栓により引き起こされる疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式 (I) で表される本発明のスルホニル誘導体における置換基について説明する。

R¹ において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。

アルキル基としては、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキル基とは、水酸基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、アルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、シクロヘキシレン基等を挙げることができる。ヒドロキシアルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等を挙げることができる。

アルコキシル基とは、上述の炭素数 1～6 のアルキル基と酸素原子で構成する基を意味し、例えば、メトキシル基、エトキシル基、イソプロボキシル基等を挙げることができる。

アルコキシアルキル基とは、上述の炭素数 1～6 のアルコキシル基と上述の炭素数 1～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキル基とは、カルボキシル基と上述の炭素数 1～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニル基とは、上述の炭素数 1～6 のアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニル基とは、上述の炭素数 1～6 のアルコキシル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカル

ボニル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルキル基とは、上述のアルコキシカルボニル基と上述のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニルオキシ基とは、上述の炭素数1～6のアルキル基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

基A'-B'-において、A'は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。

したがって、A'が置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基を意味する場合、B'が単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味することから、基A'-B'-は、例えば、以下の群(A)に示すような基等を意味するものである。

群(A)：

置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基等。

以下に、群(A)で示した基について説明する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基とは、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基とカルボニル基とで構成する基を意味する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基とは、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノアルキル基としては、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキル基としては、例えば、アミノカルボニルメチル基、アミノカルボニルエチル基を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基とは、上述の置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルオキシ基としては、例えば、アミノカルボニルメトキシ基、アミノカルボニルエトキシ基を意味する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、アミノアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノメチルカルボニル基、アミノエチルカルボニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基とは、上述の置換基を有することもあるアミノアルキルカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、アミノアルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、アミノメチルカルボニルオキシ基、アミノエチルカルボニル

オキシ基等を挙げることができる。

なお、アミノ基に置換し得る置換基としては、例えば、以下の群(1)のものを挙げることができる。

群(1)：

アルキル基、

アルケニル基、

ハロゲノアルキル基、

ハロゲノアルケニル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、

アルコキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

カルボキシアルキル基、

カルボキシアルキルカルボニル基、

カルボキシアルキルスルホニル基、

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
トリフルオロメチルスルフォニルオキシアルケニル基、および
基 $a' - b'$ -

(基中、 a' はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。

b' は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、アルキレンカルボニルオキシ基、アルキレンアミノカルボニル基、アルキレンアミノカルボニルアルキル基、アルキレンアミノスルホニル基またはアルキレンアミノスルホニルアルキル基を意味する。))。

ここで、群(1)における、アミノ基に置換し得る置換基について説明を加える。

アルキル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

アルケニル基は、直鎖状、分枝状、環状の炭素数2～6のアルケニル基を意味し、例えば、ビニル基、アリル基等を挙げることができる。

ハロゲノアルキル基とは、ハロゲン原子と先に説明したアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、クロロメチル基、ブromoエチル基等を挙げることができる。

ハロゲノアルケニル基とは、ハロゲン原子と直鎖状もしくは分枝状の炭素数2

～6のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、クロロビニル基、プロモアリル基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

ヒドロキシアルキル基は、水酸基と直鎖状、分枝状、環状の炭素数2～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキルカルボニル基とは、先に説明したヒドロキシアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシメチルカルボニル基、ヒドロキシエチルカルボニル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキルスルホニル基とは、先に説明したヒドロキシアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシメチルスルホニル基、ヒドロキシエチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルコキシル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

アルコキシアルキル基は、先に説明したアルコキシル基と直鎖状、分枝状、環状の炭素数2～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシエチル基、エトキシエチル基、メトキシプロピル基等を挙げることができる。

アルコキシアルキルカルボニル基とは、先に説明したアルコキシアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシエチルカルボニル基、エトキシメチルカルボニル基等を挙げることができる。

アルコキシアルキルスルホニル基とは、先に説明したアルコキシアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチルスルホニル基、エトキシメチルスルホニル基等を挙げることができる。

ホルミルアルキル基とは、ホルミル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ホルミルメチル基、ホルミルエチル基等を挙げることができる。

ホルミルアルキルカルボニル基とは、上述のホルミルアルキル基とカルボニル

基とで構成する基を意味し、例えば、ホルミルメチルカルボニル基、ホルミルエチルカルボニル基等を挙げることができる。

ホルミルアルキルスルホニル基とは、上述のホルミルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、ホルミルメチルスルホニル基、ホルミルエチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニル基とは、先に説明したアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニル基、エチルカルボニル基等を挙げることができる。

アルキルカルボニルアルキル基とは、上述のアルキルカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチルカルボニルメチル基、エチルカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニル基とは、先に説明したアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等を挙げることができる。

アルキルスルホニルアルキル基とは、上述のアルキルスルホニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチルスルホニルメチル基、エチルスルホニルメチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

カルボキシアルキルカルボニル基とは、先に説明したカルボキシアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルカルボニル基、カルボキシエチルカルボニル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルスルホニル基とは、先に説明したカルボキシアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルスルホニル基、カルボキシエチルスルホニル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基とは、上述のカルボキシアルキルカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、

例えば、カルボキシメチルカルボニルメチル基、カルボキシエチルカルボニルメチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルスルホニルアルキル基とは、上述のカルボキシアルキルスルホニル基と先に説明した炭素数 1～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチルスルホニルメチル基、カルボキシエチルスルホニルメチル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニル基およびアルコキシカルボニルアルキル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基とは、先に説明したアルコキシカルボニルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチルカルボニル基、エトキシカルボニルメチルカルボニル基等を意味する。

アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基とは、先に説明したアルコキシカルボニルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチルスルホニル基、エトキシカルボニルメチルスルホニル基等を意味する。

トリフルオロメチルスルフォニルオキシアルケニル基とは、トリフルオロメチルスルフォニルオキシ基と直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えば、トリフルオロメチルスルフォニルオキシビニル基、トリフルオロメチルスルフォニルオキシアリル基等を挙げることができる。

基 $a'-b'$ における、 a' はハロゲン原子等の置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジェ

ニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサトアリゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラヒドロプリミジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異製がある場合は、それらはすべて含まれる。

b¹ は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、アルキレンカルボニルオキシ基、アルキレンアミノカルボニル基、アルキレンアミノカルボニルアルキル基、アルキレンアミノスルホニル基またはアルキレンアミノスルホニルアルキル基を意味するが、アルキレン基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

カルボニルアルキル基とは、カルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボニルメチル基、カルボニルエチル基等を挙げることができる。

カルボニルアルキルオキシ基とは、上述のカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、カルボニルメトキシ基、カルボニルエトキシ基等を挙げることができる。

アルキレンカルボニルオキシ基とは、先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メチレンカルボニルオキシ基、エチレンカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

アルキレンアミノカルボニル基とは、先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とイミノ基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノカルボニル基、エチレンアミノカルボニル基等を挙げることができる。

アルキレンアミノカルボニルアルキル基とは、上述のアルキレンアミノカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノカルボニルメチル基、エチレンアミノカルボニルメチル基等を挙げることができる。

アルキレンアミノスルホニル基とは、先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とイミノ基とスルホニル基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノスルホニル基、エチレンアミノスルホニル基等を挙げることができる。

また、アルキレンアミノスルホニルアルキル基とは、上述のアルキレンアミノスルホニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メチレンアミノスルホニルメチル基、エチレンアミノスルホニルメチル基等を挙げることができる。

次に、上述のa'としての飽和もしくは不飽和の5～6員の置換基を有することもある環状炭化水素基または飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基に置換し得る置換基について説明を加える。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。アルコキシ基、アルキル基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基は、先に説明したものと同様のものを意味する。

基a'-b'-としては、a'とb'の組み合わせにより種々のものが存在し、例えば、以下のような基を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とカルボニルアルキル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とカルボニルアルキルオキシ基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とアルキレンカルボニルオキシ基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とアルキレンアミノカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とアルキレンアミノカルボニルアルキル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基とアルキレンアミノスルホニル基とで構成する基、および

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とアルキレンアミノスルホニルアルキル基とで構成する基等。

さらに、アミノ基に置換し得る置換基として、上述の群(1)のもののほかに以下の群(2)のものをも挙げることができる。

群(2)：

上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノカルボニルアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノカルボニルアルキルスルホニル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノスルホニル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノスルホニルアルキル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノアルキルスルホニル基、

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノスルホニルアルキルカルボニル基、および

アミノ基部分に上述の群(1)から選ばれる置換基を1個もしくは2個有するこ

ともあるアミノスルホニルアルキルスルホニル基。

以下に、群(2)の置換基について説明を加える。

この群(2)におけるアミノカルボニル基、アミノカルボニルアルキル基およびアミノアルキルカルボニル基は、先に説明したものと同一ものを意味する。

置換基を有することもあるアミノアルキル基とは、置換基を有することもあるアミノ基と直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数2~6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノアルキル基としては、例えば、アミノエチル基、アミノプロピル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキルカルボニル基とは、置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノカルボニルメチルカルボニル基、アミノカルボニルエチルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキルスルホニル基とは、置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルスルホニル基としては、例えば、アミノカルボニルメチルスルホニル基、アミノカルボニルエチルスルホニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるアミノスルホニル基とは、置換基を有することもあるアミノ基とスルホニル基とで構成する基を意味する。

置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノスルホニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノスルホニルアルキル基としては、例えば、アミノスルホニルメチル基、アミノスルホニルエチル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるアミノアルキルスルホニル基とは、置換基を有することもあるアミノ基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とスルホニル基とで構成する基を意味し、アミノアルキルスルホニル基としては、例えば、アミノメチルスルホニル基、アミノエチルスルホニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキルカルボニル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキル基とカルボニル基とで構成する基を意味し、アミノスルホニルアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノスルホニルメチルカルボニル基、アミノスルホニルエチルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキルスルホニル基とは、上述

の置換基を有することもあるアミノスルホニルアルキル基とスルホニル基とで構成する基を意味し、アミノスルホニルアルキルスルホニル基としては、例えば、アミノスルホニルメチルスルホニル基、アミノスルホニルエチルスルホニル基等を挙げることができる。

また、A¹ は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基をも意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とは、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

A¹ が置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基を意味する場合、B¹ が単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味することから、基A¹-B¹-は、例えば、以下の群(B)に示すような基等を意味するものである。

群 (B) :

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニルとアルキレン基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基等。

以下に、群 (B) で示した基について説明する。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とで構成する基における、環状炭化水素基とカルボニル基とで構成する基としては、例えば、シクロペンチルカルボニル基、フェニルカルボニル基等を挙げることができる。また、複素環式基とカルボニル基とで構成する基としては、例えば、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基、ピリジルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とで構成する基における、環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基と先に説明した炭素数 1 ～ 6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、シクロヘキシルメチル基、

ベンジル基等を挙げることができる。また、複素環式基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の複素環式基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、フリルメチル基、チエニルエチル基、ピリジルプロピル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基における、環状炭化水素基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、シクロペンタジエニルカルボニルメチル基、フェニルカルボニルエチル基等を挙げることができる。また、複素環式基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基とは、上述の複素環式基とカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、フリルカルボニルメチル基、チエニルカルボニルエチル基、ピリジルカルボニルプロピル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基における、環状炭化水素基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、シクロペンチルカルボニルメトキシ基、フェニルカルボニルエトキシ基等を挙げることができる。また、複素環式基とカルボニル基とアルキレン基と酸素原子とで構成する基とは、上述の複素環式基とカルボニル基とアルキレン基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、フリルカルボニルメトキシ基、チエニルカルボニルエトキシ基、ピリジルカルボニルプロポキシ基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基における、環状炭

化水素基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、シクロヘキシルメチルカルボニル基、フェニルエチルカルボニル基等を挙げることができる。また、複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基とは、上述の複素環式基とアルキレン基とで構成する基とカルボニル基とで構成する基を意味し、例えば、フリルメチルカルボニル基、チエニルエチルカルボニル基、ピリジルプロピルカルボニル基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基における、環状炭化水素基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基とは、上述の環状炭化水素基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、シクロヘキサジェニルメチルカルボニルオキシ基、フェニルエチルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。また、複素環式基とアルキレン基とカルボニル基と酸素原子とで構成する基とは、上述の複素環式基とアルキレン基とカルボニル基とで構成する基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、フリルメチルカルボニルオキシ基、チエニルエチルカルボニルオキシ基、ピリジルプロピルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

なお、飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または複素環式基に、置換し得る置換基としては、以下の群(3)のものを挙げることができる。

群(3)：

水酸基、

アルキル基、

アルコキシル基、

ヒドロキシアルキル基、

アルコキシアルキル基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、

カルボキシル基、

アルコキシカルボニル基、

ホルミル基、

ヘテロアリール基、

ヘテロアリールアルキル基、

アルキルイミノ基、

アミジノ基、

グアニジノ基、

アミノ（ヒドロキシイミノ）アルキル基、

アミノ（アルコキシイミノ）アルキル基、

アミノ（アリールオキシイミノ）アルキル基、

置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカル

ボニルオキシ基、および
酸素原子。

なお、置換し得る置換基の数は1～3個である。

以下に、群(3)における飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基に、置換し得る置換基について説明を加える。

アルキル基、アルコキシル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基については、R¹において説明したものと同様のものを意味する。

ヘテロアリアル基とは、少なくとも1個の異原子を含む芳香族性の1価の基を意味し、例えば、ピリジル基、フリル基、チエニル基等を挙げることができる。

ヘテロアリアルアルキル基とは、上述のヘテロアリアル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ピリジルメチル基、フリリエチル基、チエニルメチル基等を挙げることができる。

アルキルイミノ基とは、先に説明したアルキル基と窒素原子とで構成する基を意味し、例えば、メチルイミノ基、エチルイミノ基等を挙げることができる。

アミノ(ヒドロキシイミノ)アルキル基とは、アミノ基とヒドロキシイミノ基が先に説明したアルキル基の同一の炭素原子に結合した基を意味し、例えば、アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル基、アミノ(ヒドロキシイミノ)エチル基等を挙げることができる。

アミノ(アルコキシイミノ)アルキル基とは、アミノ基とアルコキシイミノ基が先に説明したアルキル基の同一の炭素原子に結合した基を意味する。ここで、アルコキシイミノ基とは、先に説明したアルコキシル基とイミノ基とで構成する2価の基を意味する。アミノ(アルコキシイミノ)アルキル基としては、例えば、アミノ(メトキシイミノ)メチル基、アミノ(エトキシイミノ)メチル基等を挙げることができる。

アミノ(アリアルオキシイミノ)アルキル基とは、アミノ基とアリアルオキシ

キシイミノ基が先に説明したアルキル基の同一の炭素原子に結合した基を意味する。ここで、アリーロキシイミノ基とは、アリール基とイミノ基とで構成する2価の基を意味する。ここで、アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。アミノ（アリーロキシイミノ）アルキル基としては、例えば、アミノ（フェノキシイミノ）メチル基、アミノ（ナフチロキシイミノ）メチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基とは、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基とカルボニル基とで構成する基を意味する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基とは、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノアルキル基としては、例えば、アミノメチル基、アミノエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノカルボニル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキル基としては、例えば、アミノカルボニルメチル基、アミノカルボニルエチル基を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基とは、上述の置換基を有することもあるアミノカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、アミノカルボニルアルキルオキシ基としては、例えば、アミノカルボニルメトキシ基、アミノカルボニルエトキシ基を意味する。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基とは、上述の置換基を有することもあるアミノアルキル基とカルボニ

ル基とで構成する基を意味し、アミノアルキルカルボニル基としては、例えば、アミノメチルカルボニル基、アミノエチルカルボニル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基とは、上述の置換基を有することもあるアミノアルキルカルボニル基と酸素原子とで構成する基を意味し、アミノアルキルカルボニルオキシ基としては、例えば、アミノメチルカルボニルオキシ基、アミノエチルカルボニルオキシ基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基とは、置換基を有するアミノ基と直鎖状、分枝状、環状の炭素数2～6のアルキレン基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、アミノアルキルオキシ基としては、アミノエチルオキシ基、アミノプロピルオキシ基等を挙げることができる。

なお、酸素原子が置換基となり得るのは、環状炭化水素基の場合は、ケト化合物となる場合である。また、複素環式基または2環性もしくは3環性の縮合環基の場合は、環を構成する窒素原子または硫黄原子に酸素原子が結合して、N-オキシドまたはS-オキシドとなる場合と、ケト化合物となる場合である。

本発明においては、 R^1 としては、 R^2 または R^3 と一緒になって、炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味しない場合、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、基 A^1-B^1 が好ましい。

R^2 および R^3 において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。

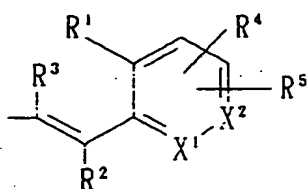
アルキル基としては、直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1～8のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ヘプチル基、オクチル基等を挙げることができる。

ヒドロキシアルキル基としては、水酸基と直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1～8のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル基、

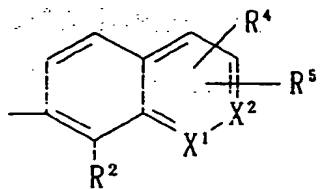
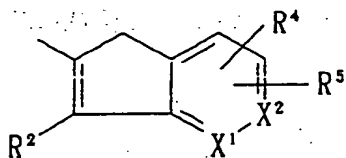
ヒドロキシエチル基を挙げることができる。

アルコシアルキル基とは、上述のアルキル基と酸素原子と直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数 1～8 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチル基、メトキシエチル基、エトキシメチル基等を挙げることができる。

なお、 R^2 または R^3 は、 R^1 と一緒になって、炭素数 1～3 のアルキレン基またはアルケニレン基を意味することがあるが、これは例えば、一般式 (1) における基



が、以下の基等を意味するものである。



本発明において、 R^2 または R^3 が、 R^1 と一緒になって、炭素数 1～3 のアルキレン基またはアルケニレン基を意味しない場合、 R^2 および R^3 は水素原子またはアルキル基が好ましい。

本発明においては、 R^1 と R^2 または R^3 が一緒になって、炭素数 1～3 のアルキレン基またはアルケニレン基を意味するものが好ましい。

R⁴ および R⁵ において、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子等を挙げることができる。アルキル基およびアルコキシ基については、R¹ において説明したものと同様のものを意味する。本発明においては、R⁴ および R⁵ としては、ハロゲン原子が好ましく、中でもフッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい。

Q¹ は、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 2 環性もしくは 3 環性の縮合環基を意味する。

ここで、飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基は、少なくとも 1 個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、オキサトリアゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基は、①上述の置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基が縮合したもの、②上述の置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基と置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基とが縮合したもの、③置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基が縮合したものを意味する。例えば、①のものとしては、インデニル基、インダニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることができる。②のものとしては、ベンゾフラニル基、インドリル基、インドリニル基、キノリル基、ベンゾジアジニル基、テトラヒドロイソキノリル基等を挙げることができる。③のものとしては、ナフチリジニル基、テトラヒドロチエノピリジル基、テトラヒドロチアゾロピリジル基、テトラヒドロピリジノピリジル基等を挙げることができる。

上述の環状炭化水素基、複素環式基、2環性もしくは3環性の縮合環基に置換し得る置換基としては、以下の群(4)のものを挙げることができる。

群(4)：

水酸基、

アルキル基、

アルケニル基、

ハロゲノアルキル基、

ハロゲノアルケニル基、

アルコキシル基、

ヒドロキシアルキル基、

アルコキシアルキル基、

ハロゲン原子、

シアノ基、

ニトロ基、
カルボキシル基、
アルコキシカルボニル基、
ホルミル基、
ヘテロアリール基、
ヘテロアリールアルキル基、
アルキルイミノ基、
アミジノ基、
ゲアニジノ基、
アミノ（ヒドロキシイミノ）アルキル基、
アミノ（アルコキシイミノ）アルキル基、
アミノ（アリールオキシイミノ）アルキル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、
酸素原子、

トリフルオロメチルスルフォニルオキシ基、
トリフルオロメチルスルフォニルオキシアルケニル基、
ホウ酸基 ($-B(OH_2)$)、
ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、および
ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基およびアミノカルボニル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基。

なお、置換し得る置換基の数は1～7個である。この群(4)の置換基については、群(1)～群(3)で説明したのものと同様のものを意味する。

本発明においては、 Q^1 として、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるイミダゾリル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるピロリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基および置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基が好ましい。

Q^2 において、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ブチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基等を挙げることができる。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基としては、例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基およびペンテニレン基等を挙げることができる。なお、二重結合の位置は特に限定されるものではない。

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基としては、プロピニレ

ン基、フチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基等を挙げることができる。
基



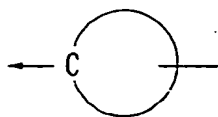
この基は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味し、 $\leftarrow C$ はこの基の炭素原子と Q^1 との結合を示すものであり、例えば、チオフエン、フラン、ピラン、ピロール、ピロリジン、ピロリン、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、ピラゾリジン、チアゾール、オキサゾール、オキサチオラン、ベンゼン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、テトラジン、チアジアジン、ジチアジン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン等から誘導される2価の基等を挙げることができ、これらは置換基を有することもある。置換基としては、先の群(4)で挙げたものと同様のものを挙げることができる。

で示される基の中でも、ベンゼン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、テトラジン、イミダゾール、イミダゾリン、チアゾール、チアゾリン、フラン、チオフエン、ピロール、オキサゾール、オキサゾリン、チアジアゾール、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセンから誘導される2価の基が好ましい。

基 $-N(R^6)-CO-$ および基 $-N(R^7)-(CH_2)_n-$ における R^6 および R^7 のアルキル基としては、直鎖状、分枝状、もしくは環状の炭素数1～6のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、シク

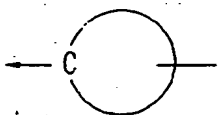
ロブロビル基等を挙げることができる。基 $-N(R^6)-CO-$ としては、
 基 $\leftarrow N(R^6)-CO-$ (\leftarrow はこの基の窒素原子と Q^1 との結合を示す。)が好ましく、また基 $-N(R^7)-(CH_2)_m-$ としては、
 基 $\leftarrow N(R^7)-(CH_2)_m-$ (\leftarrow はこの基の窒素原子と Q^1 との結合を示す。)が好ましい。

本発明においては、 Q^2 としては、単結合、カルボニル基、基



で示されるものが好ましく、

基



で示される基の中でも、ベンゼン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、テトラジン、イミダゾール、イミダゾリン、チアゾール、チアゾリン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、オキサゾリン、チアジアゾール、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセンから誘導される2価の基が好ましい。

Q^3 における置換基としての R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} における

アルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ヒドロキシアルキルオキシ基、ヒドロキシアルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、ホルミルアルキル基、ホルミルアルキルカルボニル基、ホルミルアルキルスルホニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、カルボキシ

ルキルカルボニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基およびアミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基は、先にR'において説明したものと同様のものを意味する。

アルコキシアルキルオキシ基とは、先に説明したアルコキシアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メトキシメチルオキシ基、メトキシエチルオキシ基、エトキシメチルオキシ基等を挙げることができる。

カルボキシアルキル基とは、カルボキシル基と先に説明した炭素数1～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基等を挙げることができる。

カルボキシアルキルオキシ基とは、上述のカルボキシアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、カルボキシメトキシル基、カルボキシエトキシル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニルアルキルオキシ基とは、先に説明したアルコキシカルボニルアルキル基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基とは、置換基を有することもあるアミノ基と直鎖状、分枝状または環状の

炭素数 2～6 のアルキレン基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、アミノアルキルオキシ基として、アミノエトキシ基、アミノプロポキシ基等を挙げることができる。

基 $A^2 - B^2 -$ において、 A^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基は、少なくとも 1 個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサトアリゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラヒドロプリミジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

B^2 は単結合、カルボニル基またはアルキレン基を意味し、アルキレン基とは、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基を意味する。

基 $A^2 - B^2 -$ としては、例えば、以下のような基等を挙げることができる。

置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の複素環式基とカルボニル基とで構成する基、および置換基を有することもある飽和または不飽和の5～6員の環状炭化水素基とアルキレン基とで構成する基。

また、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{15} および R^{16} は環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基は、少なくとも1個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサトアリゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラヒドロプリミジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

a、b、d、eおよびgはそれぞれ独立して、0または1の整数を意味する。cは0から3の整数を意味する。f、hおよびiはそれぞれ独立して、1から3の整数を意味する。ただし、aとbとcの和は2または3の整数を意味し、dおよびeの和は0または1の整数を意味し、fとgとhの和は3から5の整数を意味する)を意味する。

Q³における置換基としてのR¹⁴およびR¹⁷における

アルキル基、アルコキシル基、ヒドロキシアルキルカルボニル基、ヒドロキシアルキルスルホニル基、アルコキシアルキルカルボニル基、アルコキシアルキルスルホニル基、ホルミルアルキル基、ホルミルアルキルカルボニル基、ホルミルアルキルスルホニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルカルボニルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、カルボキシアルキルカルボニル基、カルボキシアルキルスルホニル基、カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基およびアミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基は、先にR¹において説明したものと同様のものを意味する。

ヒドロキシアルキル基とは、水酸基と直鎖状、分枝状または環状の炭素数2～6のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等を挙げることができる。

アルコキシアルキル基とは、先に説明したアルコキシル基と直鎖状、分枝状ま

たは環状の炭素数 2～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、例えば、メトキシエチル基、エトキシエチル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を 1 個もしくは 2 個有することもあるアミノアルキル基とは、先に説明した置換基を有することもあるアミノ基と直鎖状、分枝状または環状の炭素数 2～6 のアルキレン基とで構成する基を意味し、アミノアルキル基としては、例えば、アミノエチル基、アミノプロピル基等を挙げることができる。

アミノ基部分に置換基を 1 個もしくは 2 個有することもあるアミノアルキルオキシ基とは、置換基を有することもあるアミノ基と直鎖状、分枝状または環状の炭素数 2～6 のアルキレン基と酸素原子とで構成する基を意味し、例えば、アミノアルキルオキシ基として、アミノエトキシ基、アミノプロポキシ基等を挙げることができる。

基 $A^3 - B^3$ において、 A^3 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基としては、例えば、シクロペンチル基、シクロペンテニル基、シクロペンタジエニル基、シクロヘキシル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキサジエニル基およびフェニル基等を挙げることができる。なお、シクロペンテニル基のように複数の構造異性がある場合は、それらはすべて含まれる。

飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基は、少なくとも 1 個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサトアリゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロプリミジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリダジ

ニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、チオモルホリニル基、テトラゾリル基、テトラジニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異裂がある場合は、それらはすべて含まれる。

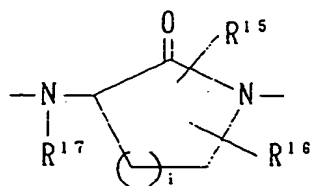
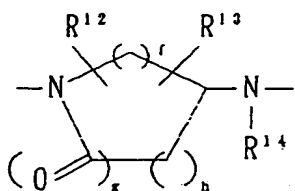
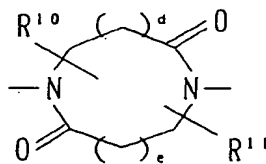
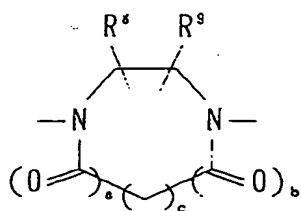
B³ は単結合、カルボニル基またはアルキレン基を意味し、アルキレン基とは、直鎖状、分枝状もしくは環状の炭素数 1～6 のアルキレン基を意味する。

基 A³ - B³ - としては、例えば、以下のような基等を挙げることができる。置換基を有することもある飽和または不飽和の 5～6 員の複素環式基、置換基を有することもある飽和または不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基とカルボニル基とで構成する基、および置換基を有することもある飽和または不飽和の 5～6 員の複素環式基とアルキレン基とで構成する基。

また、R¹⁴およびR¹²、R¹⁴およびR¹³、R¹⁷およびR¹⁵、R¹⁷およびR¹⁶は、環を構成する炭素原子とR¹⁴またはR¹⁷が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基を意味するが、ここで、飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基は、少なくとも 1 個の異原子を含む環式基であり、異原子としては酸素原子、窒素原子および硫黄原子等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の 5～7 員の複素環式基としては、例えば、フリル基、ピロリル基、チエニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、オキサトアリゾリル基、チアジアゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、テトラヒドロプリミジニル基、ピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、オキサジニル基、オキサジアジニル基、モルホリニル基、チアジニル基、チアジアジニル基、

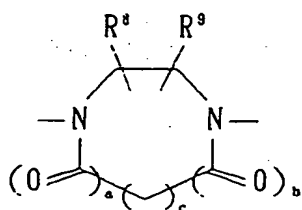
チオモルホリル基、テトラゾリル基、テトラジニル基、トリアゾリル基およびトリアジニル基等を挙げることができる。なお、ピラニル基のように複数の構造異製がある場合は、それらはすべて含まれる。

本発明において、 Q^3 は以下の基



(これらの基中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h および i は前記に同じ。)を意味するが、中でも、 Q^3 としては、

基



(基中、 R^8 、 R^9 、 a 、 b および c は前記に同じ。)が好ましい。

T^1 はカルボニル基、

基-CH(R^{18})-

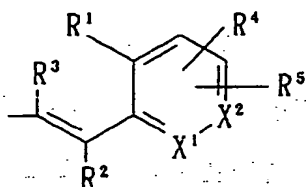
(R^{18} は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、

カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) または基-C(=NOR¹⁹)-

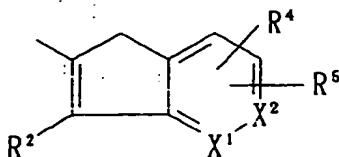
(R¹⁹は水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) を意味する。

ここで、R¹⁸およびR¹⁹におけるアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラール基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基は、R¹において説明したものと同様のものを意味する。本発明においては、T¹として、カルボニル基が好ましい。

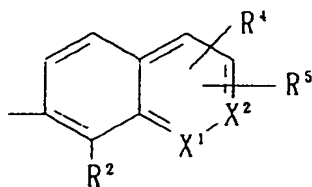
本発明においては、一般式(1)における基



が、



または



を意味するものであり；

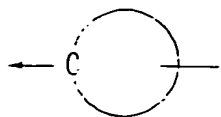
R^4 がハロゲン原子を意味するものであり；

本発明においては、 Q^1 としては、置換基を有することもあるシクロペンチル基、置換基を有することもあるシクロヘキシル基、置換基を有することもあるシクロペンテニル基、置換基を有することもあるシクロヘキセニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるピロリジニル基、置換基を有することもあるピペリジニル基、置換基を有することもあるイミダゾリル基、置換基を有することもあるチアゾリル基、置換基を有することもあるチアジアゾリル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるピリダジニル基、置換基を有することもあるチアゾリジニル基、置換基を有することもあるモルホリニル基、置換基を有することもあるピペラジニル基、置換基を有することもあるチオモルホリニル基、置換基を有することもあるピロリル基、置換基を有することもあるチエニル基、置換基を有することもあるフラニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロピリミジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロフラニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエニル基、置換基を有することもあるスルホラニル基、置換基を有することもあるイミダゾリニル基、置換基を有することもあるチアゾリニル基、置換基を有することもあるオキサゾリル基、置換基を有することもあるオキサジアジニル基、置換基を有することもあるトリアジニル基、置換基を有することもあるテトラジニル基、置換基を有することもあるピラジニル基、置換基を有することもあるピラゾリル基、置換基を有することもあるピラゾ

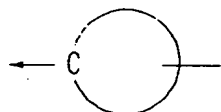
リニル基、置換基を有することもあるピラゾリジニル基、置換基を有することもあるチエノピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基、置換基を有することもあるチアゾロピリジル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基が好ましい。

置換基としては、水酸基、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホルミル基、アルキルスルホニル基、置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、酸素原子、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、およびハロゲン原子、水酸基、アミノ基、アルコキシシル基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノスルホニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基およびトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる置換基を1個～3個有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基が好ましい。

本発明においては、 Q^2 としては、単結合、カルボニル基、基

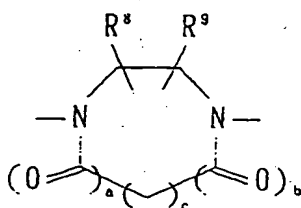


で示されるものが好ましく、
基



で示される基の中でも、ベンゼン、ピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、テトラジン、イミダゾール、イミダゾリン、チアゾール、チアゾリン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、オキサゾリン、チアジアゾール、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセンから誘導される2価の基が好ましい。

Q^3 が基



[基中、 R^8 、 R^9 、 a 、 b および c は前記に同じ。]

を意味するものであり；

T^1 がカルボニル基を意味するものである場合が特に好ましい。

本発明のスルホニル誘導体には、不正炭素原子に由来する光学異性体あるいは立体異性体が存在することもあるが、これらの光学異性体、立体異性体及びこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

本発明のスルホニル誘導体の塩としては、医薬的に許容し得る塩であれば特に

限定されないが、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、磷酸塩、硝酸塩および硫酸塩等の鉱酸塩類、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩類、並びに酢酸塩、プロパン酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、グルタル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩およびマンデル酸塩等の有機カルボン酸塩類等を挙げることができる。また、溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。

以下に、本発明のスルホニル誘導体における好ましい化合物を挙げる。

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン-2-カルボン酸 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ニコチニル]ピペラジン 塩酸塩

4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

1-[4-(2-アミノピリジン-5-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[イミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

1-[4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

2-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラ

ジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド
 2-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ
 ジン-1-イル] カルボニル] フェニル] -1-メチルピリジニウム ヨウ化物
 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(2, 4-
 ジアミノピリミジン-6-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル] -4-[4-(2, 4-ジアミ
 ノピリミジン-6-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
 2-[4-[[4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン-1
 -イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド
 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-
 イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
 3-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ
 ジン-1-イル] カルボニル] フェニル] -1-メチルピリジニウム ヨウ化物
 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[2-ヒドロキ
 シ-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-エトキシカルボ
 ニル-4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン
 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジ
 ン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン-2-カルボン酸
 2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -
 1-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
 2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -
 1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
 4-[4-[[2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)
 スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オ
 キシド

4 - [4 - [[4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

4 - [4 - [[2 - カルボキシ - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

2 - カルバモイル - 4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 1 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [t r a n s - 4 - (アミノメチル) シクロヘキシルカルボニル] - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [[(6 R S) - 6 - アミノメチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル] カルボニル] - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [(7 - アミノメチルナフタレン - 2 - イル) カルボニル] - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [4 - [[(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] オキシ] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [4 - [(3 R S) - ピロリジン - 3 - イル] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - エトキシカルボニル - 1 - [(4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロチエノ [3 , 2 - c] ピリジン - 2 - イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

2 - カルボキシ - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 1

－ [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4- [(5-アミノ ヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4- [[5- (1-ピロリン-2-イル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4- [(6-アミノ ヒドロキシイミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4- [(6-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 4- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 6, 6-ジメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジニウム ヨウ化物

2- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] - 6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン N-オキシド

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-
1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-
イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-
1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピ
リジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(2-
ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピ
リジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(ピリ
ジン-3-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]
ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テ
トラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジ
ン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[(1RS)
-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセニル]カルボニル]ピペラジ
ン 塩酸塩

cis-, trans-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニ
ル]-4-[[4-(ピリジン-4-イル)シクロヘキサニル]カルボニル]ピ
ペラジン 塩酸塩

6-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-
1-イル]カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ
ソキノリニウム ヨウ化物

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(1, 2,
3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

- 1 - [[(E) - 2 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ビニル] スルホニル] -
 4 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン
- 1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [2 - メチル -
 4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
- 4 - [4 - [[4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラ
 ジン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - メチルフェニル] ピリジン N-オキシド
- 1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [4 - (2 - メ
 チルピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
- 4 - [4 - [[4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラ
 ジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] - 2 - メチルピリジン N-オキシド
- 4 - [4 - [[4 - (6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル - 2 -
 [[2 - (モルホリン - 4 - イル) エチルアミノ] カルボニル] ピペラジン - 1
 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド
- 4 - [4 - [[4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 -
 [[2 - (ジメチルアミノ) エチルアミノ] カルボニル] ピペラジン - 1 -
 イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド
- 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - メトキシカルボ
 ニルメチル - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル] ピペラジン
- 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - カルボキシメチ
 ル - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
- 2 - カルバモイルメチル - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニ
 ル] - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩
- 1 - [4 - [(3RS) - 1 - アセトイミドイルピロリジン - 3 - イル] ベンゾ
 イル] - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン
 塩酸塩
- 1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4 - [4 - (2 - ア

セトキシメチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(2-ヒ
トロキシメチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2-ヒドロキシメチル-4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イ
ル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-
オキシド

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -
1-[4-(2-アミノイミダゾール-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

2-[1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-
4-イル] カルボニル-4-フェニル] -6-メチルピリジンN-オキシド

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(6-メ
チルピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(3-ア
ミノピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4-[4-[1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラ
ジン-4-イル] カルボニル] -3-メチルフェニル] ピリジン N-オキシド

1-[2-tert-ブトキシカルボニル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾ
イル] -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-[2-カルボキシ-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] -4-[(6-
クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

1-(4-アミジノベンゾイル) -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)
スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -
1-[4-[イミダゾール-4(5)-イル] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1-[4-(2-アミノピリジン-4-イル) ベンゾイル] -4-[(6-クロ
ロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [4 - (2 - アミノチアゾール - 4 - イル) ベンゾイル] - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン

2 - カルバモイル - 4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] - 1 - [4 - (ピリジン - 4 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4 - [5 - [4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] ピリジン - 2 - イル] ピリジン N - オキシド

2 - アミノ - 4 - [4 - [4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

4 - [4 - [4 - [(E) - 4 - クロロスチリルスルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

4 - [4 - [4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - エトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2 - メトキシカルボニルメチル - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2 - カルボキシメチル - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2 - カルバモイルメチル - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 1 - [4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2 - [4 - [2 - カルバモイルメチル - 4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

2 - メチル - 4 - [4 - [4 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] ピペラジン - 1 - イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N - オキシド

1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 2, 3 - ジメチル -

4 - [4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2 - [4 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2 -
ヒドロキシメチル-3-メチルピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル]
ピリジン N-オキシド

4 - [4 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2,
3-ジメチルピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オ
キシド

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2, 6-ジメチル-
1 - [4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2, 2-ジメチル-
1 - [4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2 - [4 - [[4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2,
2-ジメチルピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オ
キシド

4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2-オキソ-1-
[4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2, 3-ジカルバモ
イル-4 - [4 - (ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2-メチル-3-
- [[2 - (モルホリン-4-イル) エチルアミノ] カルボニル] - 4 - [4 -
(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4 - [4 - [[4 - (6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル-3-メチ
ル-2 - [[2 - (モルホリン-4-イル) エチルアミノ] カルボニル] ピペラ
ジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

2-カルバモイルメチル-4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニ
ル] - 3-メチル-1 - [4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

塩酸塩

4- [4- [[2-カルバモイルメチル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -6-メチルピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

2- [4- [[2-カルバモイルメチル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -6-オキソピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [4- (ピリジン-2-イル) ベンゾイル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [4- (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] デカヒドロキノキサリン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- [(エトキシカルボニルメチルスルホニルアミノ) メチル] -2-メチル-4- [4- (ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

2-カルバモイルメチル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-オキソ-1- [4- (ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3- (イミダゾール-4-イル) メチル-2-オキソ-4- [4- (ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1- [4- (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] -7-オキソデカヒドロピリド [3, 4-b] ピラジン 塩酸塩

2-カルバモイル-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -3-メチル-1- [(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5,

4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩
2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -
6-メチル-1-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5,
4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩
4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -1-[(6-メチル
-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)
カルボニル] -2-[[2-(モルホリン-4-イル) エチルアミノ] カルボニ
ル] ピペラジン 塩酸塩
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[(6-メチル
-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-2-イル) カルボニ
ル] ピペラジン 塩酸塩
2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -
3-メチル-1-[(6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド-1,
6-ナフチリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

以下に、本発明のスルホニル誘導体の製造方法について説明する。

本発明のスルホニル誘導体、その塩およびそれらの溶媒和物は、既知の一般的化学的な製造方法の組み合わせにより製造することができ、以下に代表的な合成法を説明する。

なお、本発明のスルホニル誘導体を合成する際に、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基を保護する必要がある場合には、従来より知られている必要な時に除去出来る一般的な保護基により保護されていても良く、これらの保護基は必要な時に以下の製造方法に示す有機化学的一般的な方法により除去できる。また、必要となる出発原料は、有機化学の一般的合成法により得ることができ、これら出発原料の製造方法は参考例に示す。さらに、これら出発原料は参考例に例示した方法を応用することにより合成することができる。

以下に、窒素原子、水酸基、カルボキシル基等の置換基の保護基および脱保護

の方法について述べる。

アミノ基、アルキルアミノ基における窒素原子の適当な保護基としては、通常のアシル型保護基、すなわちアセチル基のごときアルカノイル基、もしくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、第三級ブトキシカルボニル基のごときアルコキシカルボニル基、もしくはベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（オルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基のごときアリールメトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基のごときアリールメチル基もしくはベンゾイル基のごときアロイル基が適当である。これら保護基の脱保護の方法は、採用された保護基の化学的性質により異なり、例えば、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基あるいはアロイル基のようなアシル型保護基では、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属等の適当な塩基を使うことにより加水分解し脱保護できる。

また、第三級ブトキシカルボニル基もしくはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のような置換メトキシカルボニル型保護基は、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（オルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基のようなアリールメトキシカルボニル基ならびベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができる。また、ベンジル基は、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりベンジル基の除去を行い、窒素－水素結合に変換できる。トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加

水素分解により除去することもできる。

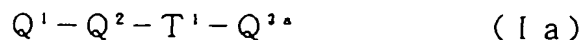
その他のアミノ基の保護基としては、1級アミノ基の場合フタロイル基型に保護することができ、ヒドラジン、ジメチルアミノプロピルアミンなどにより除去できる。

水酸基の適当な保護基としてはアシル型保護基、エーテル型保護基、が挙げられる。アシル型保護基としては、アセチル基などのアルカノイル基、ベンゾイル基などのアロイル基が適当であり、エーテル型保護基としてはベンジル基などのアリールメチル基、第三ブチルジメチルシリル基などのシリルエーテル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられる。これらの保護基の除去は採用された保護基の化学的性質により異なる。例えば、アルカノイル基およびアロイル基などのアシル基は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより除去できる。アリールメチル型保護基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、第三級ブチルジメチルシリル基などのシリル基は、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩により除去できる。また、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などは酢酸、塩酸などにより除去できる。また、アリール基に置換した水酸基はメチル基により保護でき、塩化アルミニウム、三臭化磷のようなルイス酸、トリメチルシリルイオダイド、臭化水素などにより除去できる。

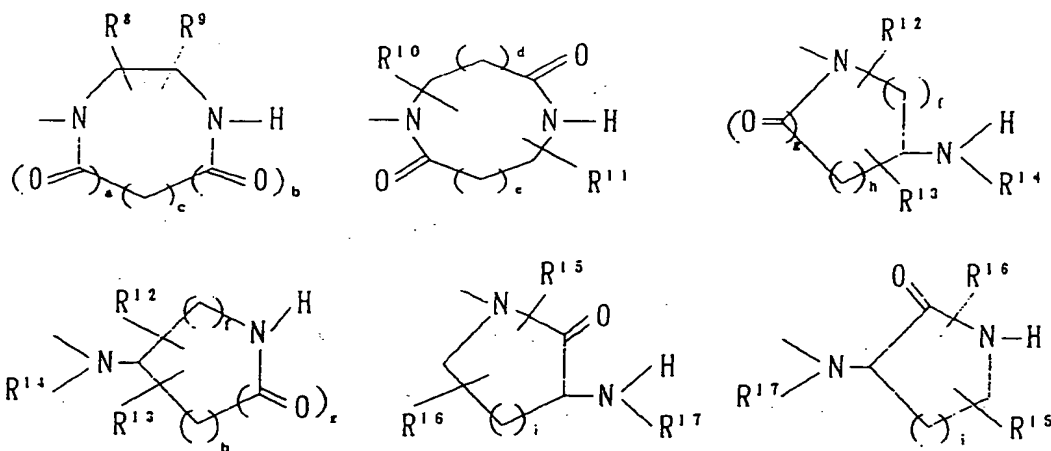
カルボキシ基はエステル化することにより保護することができる。メチル、エチルエステルなどでは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより、第三ブチルエステルではトリフルオロ酢酸あるいは塩酸で処理することにより第三ブチル基を除去できる。また、ベンジル基などのアリールメチル基型エステルではパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解によりアリールメチル基を除去することができる。

[製造方法－１]

一般式（I a）で示される化合物

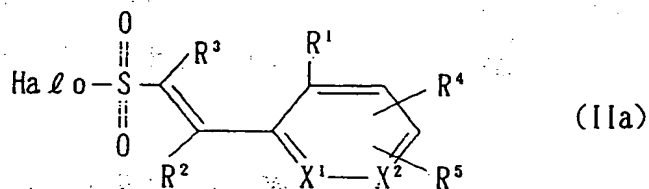


[式中、 Q^1 、 Q^2 および T^1 は前記に同じ。 Q^{3*} は下記の基のいずれかを意味する。



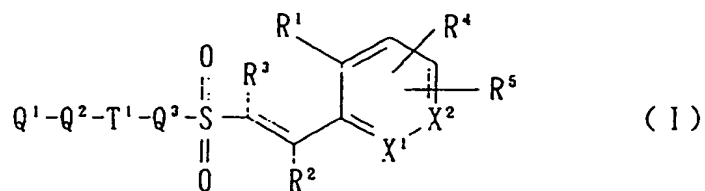
(基中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h および i は前記に同じ。)

の Q^{3*} の窒素原子を一般式（I I a）で示されるスルホン酸ハロゲン化物



[一般式（I a）および一般式（I I a）中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 は前記に同じ。 $HalO$ は塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を意味する。]

でスルホン化することにより、一般式（I）で表されるスルホン誘導体



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。] を製造する方法。

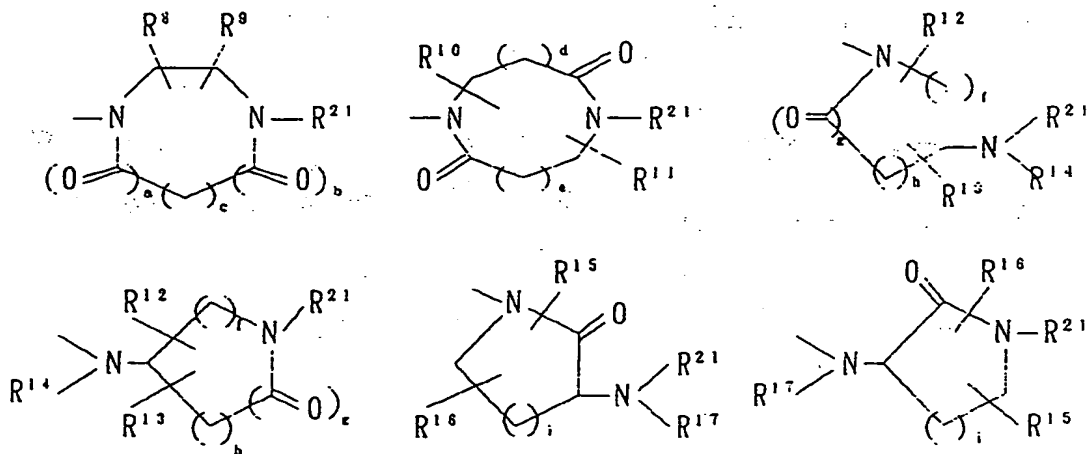
<一般式 (I a) で示される化合物の合成>

一般式 (I a) で示される化合物は既知の技術による一連の操作により合成できる。

例えば、既知の方法あるいは既知の方法を応用して合成できる一般式 (I I I a) で示される化合物



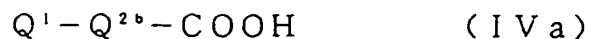
[Q^{3b} は下記の基のいずれかを意味する。



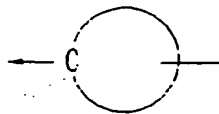
(基中の R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 、 f 、 g 、 h および i は前記に同じ。 R^{21} は第三ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、パラメトキシベンジルオキシカルボニル、パラニトロベンジルオキシカルボニル、ベンジルなどの一般的窒素保護基を意味す

る。)]

において、 Q^{3b} の水素原子が結合する窒素原子を既知技術の応用で合成できる一般式 (IVa) ~ (IVd) で示されるカルボン酸の活性化物



[上記式中、 Q^1 は前記に同じ。 R^{20} は直鎖、もしくは分枝のアルキルキレン基または第三ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、パラメトキシベンジルオキシカルボニル、パラニトロベンジルオキシカルボニル、ベンジルなどの一般的窒素保護基を意味する。 Q^{2b} は単結合、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1~6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2~6のアルキニレン基、または



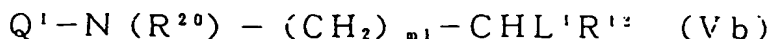
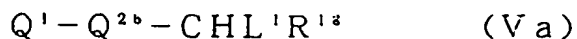
を意味する(この基は前記と同じものを意味する。)。 $m1$ は1~6の整数を意味する。]によりアシル化して一般式 (Ib) で示される化合物類



[式中、 Q^1 、 Q^2 、 Q^{3b} および T^1 は前記に同じ。]

を合成することができる。

また、一般式 (IIIa) で示される化合物の Q^{3b} の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合、一般式 (IIIa) で示される化合物の Q^{3b} の窒素原子を、一般式 (Va) ~ (Vd) で示される化合物

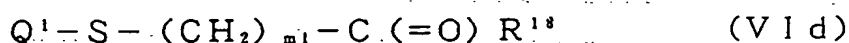
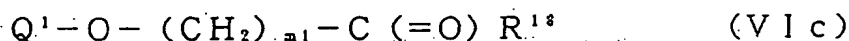
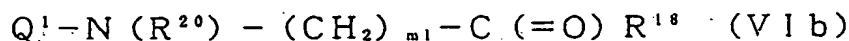
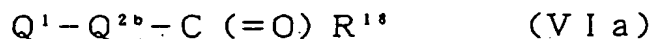




[上記式中、 Q^1 、 Q^{20} 、 R^{18} 、 R^{20} および m_1 は前記に同じ。 L^1 は塩素、臭素、沃素、メチルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などの有機化学的に多用される脱離基を意味する。]

によりアルキル化する方法で一般式(Ib)で示される化合物類を合成することができる。

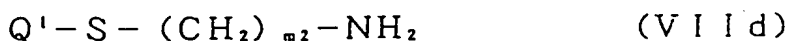
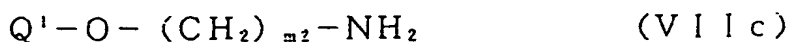
また、一般式(IIIa)で示される化合物の Q^{20} の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合、一般式(VIa)～(VI d)で示されるカルボニル化合物

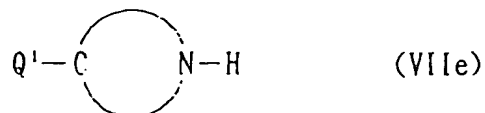


[上記式中、 Q^1 、 Q^{20} 、 R^{18} 、 R^{20} および m_1 は前記に同じ。]

とイミンを形成させ、還元する還元的アルキル化反応、

一般式(IIIa)で示される化合物と1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬ならびに既知技術の応用で合成できる一般式(VIIa)～(VII d)で示される一級あるいは一般式(VII e)で示される二級アミンのある化合物





[上記式中、 Q^1 、 Q^{20} および R^{20} は前記に同じ。 m_2 は2～6の整数を意味する。基



は置換基を有することもある5～6員の複素環式基を意味する。)]

とを反応させ、尿素誘導体を形成する反応、またイソシアナート誘導体あるいは一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸より生成させたイソシアナートを一般式(IIIa)で示されるアミンに反応させることなどの方法により一般式(Ib)で示される化合物類を製造することができる。

一般式(Ib)で示される化合物の Q^1 の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、遷移金属触媒を用い、硼酸基の置換したアリール化合物とカップリング反応させることができる。

一般式(Ib)で示される化合物の Q^1 の構造にアルケニル基が存在すれば、遷移金属触媒を用いハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とカップリングさせることが可能である。

同様に一般式(Ib)で示される化合物の Q^1 の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル化合物とカップリング反応させることができ、一般式(Ib)で示される化合物の Q^1 の構造中にハロゲン原子またはト

リフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基があれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ一般式 (I b) で示される化合物類を得ることが可能である。このようにして得られた一般式 (I b) で示される化合物は、Q^{3a}の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式 (I a) で示される化合物が得られる。

例えば、一般式 (IV a) ~ (IV d) で示されるカルボン酸の適当な活性化物としては、一般式 (IV a) ~ (IV d) で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルと反応させ無水物とすることで得られるような混合酸無水物、塩化チオニルのごとき酸ハロゲン化物を用いて製造したアシルクロリドのような酸ハロゲン化物、パラニトロフェノールのようなフェノール類、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートなどと反応させて得た活性エステル類、N-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させて得た活性エステル、通常アミノ酸ペプチド合成に使用されるようなN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドあるいはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩との反応生成物、シアノホスホン酸ジエチルとの反応生成物 (塩入法)、トリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィッドとの反応生成物 (向山法) などが挙げられる。

このようにして得られたカルボン酸の活性化物と一般式 (III a) で示される化合物あるいはその塩を、通常適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、零下78℃~150℃で反応させることにより、一般式 (I b) で示される化合物を得る。

具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムの

ようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げる事ができる。

不活性の溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒あげられ、これらに加えて適当であればジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン系溶媒などを挙げる事ができる。

一般式(III a)で示される化合物のQ^{3a}の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合、一般式(V a)~(V d)で示される化合物と適当な塩基存在下、不活性溶媒中、零下78℃から150℃で反応させ、窒素原子のアルキル化を行い、一般式(II b)で示される化合物を得ることができる。具体的な塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げる事ができる。

不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒などが好ましい。

例えば、一般式(III a)で示される化合物のQ^{3a}の窒素原子が一級あるい

は二級のアミンである場合、通常不活性溶媒中、必要であれば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいは塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、零下20℃から150℃で、一般式(V I a)～(V I d)で示されるカルボニル化合物とイミンを形成させ、このイミンを不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、あるいはパラジウム炭素触媒などの接触還元触媒により10℃から110℃で水素化することにより、一般式(I b)で示される化合物が得ることができる。

不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒が好適である。

一般式(I I I a)で示される化合物のQ^{3b}の窒素原子が一級または二級のアミンであれば、一般式(V I I a)～(V I I d)で示される一級あるいは一般式(V I I e)で示される二級アミンのある化合物と1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬の反応物を作用させ尿素誘導体に導くことが可能である。反応はカルボニルジイミダゾールなどの試薬に、一般式(V I I a)～(V I I d)で示される一級あるいは一般式(V I I e)で示される二級アミンおよび一般式(I I I a)で示される化合物を、必要ならば塩基存在下、不活性な溶媒中順番に反応させることにより合成できる。

不活性な溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等のアミド系溶媒を挙げることができる。好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロ

フラン、トルエンである。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。反応は零下70℃から110℃の範囲で行えばよい。

一般式(III a)で示される化合物のQ^{3b}の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、一般式(I b)で示される化合物は、一般式(III a)で示される化合物とイソシアネート誘導体を不活性溶媒中零下20℃から100℃で反応させることによって得ることができる。

イソシアネート誘導体は、一般式(IV a)で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等不活性溶媒中、零下20℃から110℃で、塩化チオニルあるいはオキザリルクロリド等の酸ハロゲン化物により酸ハロゲン化物とし、ついでテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、0℃から80℃の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後、20℃から100℃で加熱する方法、一般式(IV a)で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステル類とテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下20℃から110℃で反応させ混合酸無水物とし、0℃から80℃の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後、20℃から100℃で加熱する方法、あるいは一般式(IV a)で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下20℃から110℃でエステル経由でヒドラジドに導き、さらに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させてアシルアジドに導き、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N, N-ジメチルホルムアミド等の

溶媒中、20℃から150℃で加熱する方法によって合成することができる。

一般式(I Va)で示されるカルボン酸をトリエチルアミン等の塩基存在下、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドと10℃から140℃の範囲で反応させ、ついで一般式(I I I a)で示されるアミンに反応させることによって一般式(I b)で示される化合物を製造することができる。

一般式(I b)で示される化合物のQ'の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、ベンゼン-水、トルエン-水などの2相系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、磷酸カリウム、炭酸セジウムなどの塩基存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの遷移金属触媒を用いて、20℃から150℃の範囲で、硼酸基の置換したアリール誘導体と0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

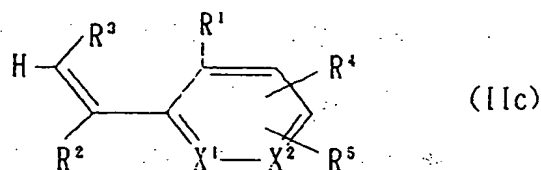
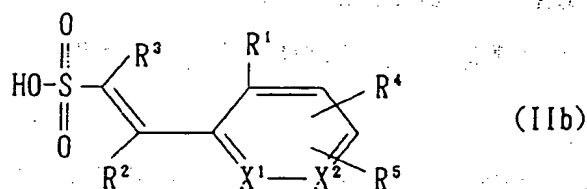
一般式(I b)で示される化合物のQ'の構造にアルケニル基が存在すれば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、適当な塩基存在下、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とN, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒中、20℃から150℃の範囲で、0.5から120時間カップリング反応させることができる。同様に一般式(I b)で示される化合物のQ'の構造に硼酸基の置換したアリール基のある場合には、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール誘導体、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができ、化合物のQ'の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール

基が存在すれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ一般式 (I b) で示される化合物類を得ることが可能である。

このようにして得られた一般式 (I b) で示される化合物の Q³ の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式 (I a) で示される化合物が得られる。

<一般式 (II a) で示される化合物の合成>

一般式 (II a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物は、一般式 (II b) で示される対応するスルホン酸のハロゲン化、あるいは一般式 (II c) で示される不飽和結合のスルホニルハロゲン化などの従来より報告されている種々の方法 (The Chemisty of Sulfonic Acids Esters and their Derivatives, Edited by S. Patai and Z. Rappoport, 1991 John Wiley & Sons Ltd) により合成することができる。



[上記一般式 (II b) および (II c) 中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X¹ および X² は前記に同じ。]

例えば、一般式 (II b) で示されるスルホン酸を、N, N-ジメチルホルムアミド存在下、ハロゲン化チオニルと 0℃から 150℃の温度で、0.5 時間か

ら24時間反応させることにより、一般式(I Ia)で示されるスルホン酸ハロゲン化物を合成することができる。この時、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等の不活性溶媒で反応系を希釈してもよい。

また、不飽和結合を持つ一般式(I Ic)で示される化合物をN, N-ジメチルホルムアミドなどの不活性溶媒中でハロゲン化チオニルあるいはクロルスルホン酸と0℃から150℃の温度で0.5時間から24時間反応させることにより、一般式(I Ia)で示されるスルホン酸ハロゲン化物を合成することができる。

先に説明した方法等により合成した一般式(I a)で示される化合物を、通常、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、先に説明した方法等により合成した一般式(I Ia)で示されるスルホン酸ハロゲン化物と零下78℃～150℃で反応させることにより、一般式(I)の化合物を得ることができる。

具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなどを挙げるができる。

〔製造方法－１－（１）〕

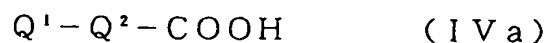
スルホニル化される一般式（Ⅰa）中の Q^{3*} の窒素原子が一級あるいは二級のアミンである場合には、塩基として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2，6－ルチジン、コリジン、4－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N－メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ〔5，4，0〕ウンデク－7－エン（DBU）のような有機塩基などが好適であり、溶媒としては、不活性溶媒の他にエタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒も使用できる。

〔製造方法－１－（２）〕

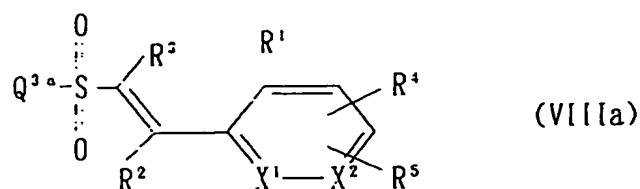
スルホニル化される一般式（Ⅰa）中の Q^{3*} 窒素原子がアミド基を構成する窒素原子である場合には、塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn－ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはジアザビスクロ〔5，4，0〕ウンデク－7－エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1，2－ジメトキシエタン、ジオキサン、N，N－ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。

〔製造方法－２〕

一般式（V I I I a）で示される化合物の Q^{3*} の窒素原子を一般式（Ⅳa）で示されるカルボン酸またはそれらの活性化物でアシル化することにより、スルホニル誘導体（Ⅰ）を製造する方法。

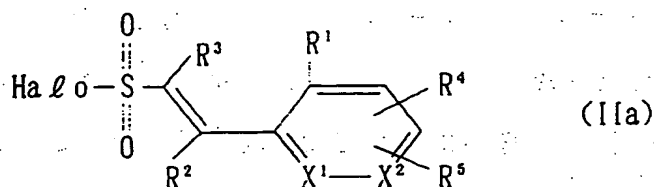


〔式中、 Q^1 および Q^2 は前記に同じ。〕



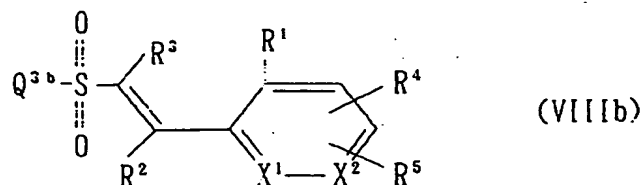
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3a} は前記に同じ。]

一般式 (I I I a) で示される化合物の一級あるいは二級アミンあるいはアミドの窒素原子を、適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (I I a) で示されるスルホン酸ハロゲン化物



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Ha は前記に同じ。]

により零下 $78^{\circ}\text{C} \sim 150^{\circ}\text{C}$ でスルホニル化することにより、一般式 (V I I I b)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3b} は前記に同じ。] の化合物を得ることができる。

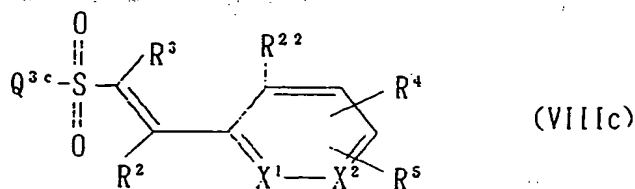
具体的な塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化

ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5. 4. 0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

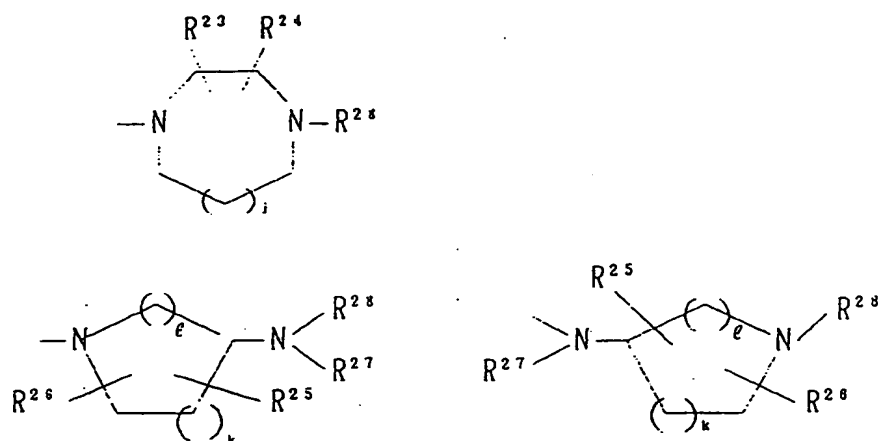
不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなどが挙げられる。

このようにして得られた一般式(VIIIb)で示される化合物の Q^{3a} の窒素原子が保護されていれば、必要に応じて脱保護することにより、一般式(VIIIa)で示される化合物が得られる。

また、一般式(VIIIa)で示される化合物は、一般式(VIIIc)で示される化合物の窒素の保護基を適当な方法により除去することにより得られる。



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。 Q^{3a} は下記の基のいずれかを意味する。



(基中、 R^{22} は水素原子、

アルキル基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

ジアルコキシアルキル基、

ジアルキルアミノ基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノ基、

ジアルキルアミノアルキル基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、

ジアルキルアミノカルボニル基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、

ジアルキルアミノアルキルオキシ基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル

オキシ基、または

ジアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基等を意味する。

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わない時はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で保護した水酸基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、

アルコキシル基、

アルコキシアルキル基、

ジアルコキシアルキル基、

ジアルキルアミノ基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノ基、

ジアルキルアミノアルキル基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、

ジアルキルアミノカルボニル基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、

ジアルキルアミノアルキルオキシ基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキルオキシ基、

またはジアルキルアミノカルボニルアルキルオキシ基等を意味する。

R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} および R^{26} の結合する炭素原子が窒素原子に隣り合う時はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

メトキシメチル基あるいはテトラヒドロピラニル基等で水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、

アルコキシアルキル基、

ジアルコキシアルキル基、

ジアルキルアミノアルキル基、

第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、

ジアルキルアミノカルボニル基、

ジアルキルアミノカルボニルアルキル基、または

ジアルキルアミノアルキルオキシ基等を意味する。

また、 R^{23} および R^{24} 、 R^{25} および R^{26} は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、 R^{27} は

アルキル基、

水酸基を保護したヒドロキシアルキル基、

水酸基を保護したヒドロキシアルキルカルボニル基、

水酸基を保護したヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシアルキル基、

アルコキシアルキルカルボニル基、

アルコキシアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

アルコキシカルボニル基、
 アルコキシカルボニルアルキル基、
 アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
 アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
 ジアルキルアミノアルキル基、
 第三級ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護したモノアルキルアミノアルキル基、
 ジアルキルアミノカルボニル基、
 ジアルキルアミノカルボニルアルキル基等を意味する。

R^{25} と R^{27} あるいは R^{26} と R^{27} は一緒になって、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味しても良い。

R^{28} は第三級ブトキシカルボニル基、ベンジル基またはトリフェニルメチル基を意味する。 j および k は0または1の整数を意味する。 ℓ は1から3の整数を意味する。ただし、 k と ℓ の和は1から4の整数を意味する。)]

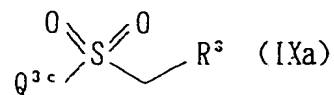
既知の方法あるいはその応用により得られる一般式 (I I I b)



で示されるアミノ化合物

[式中、 Q^{3c} は前記に同じ。]

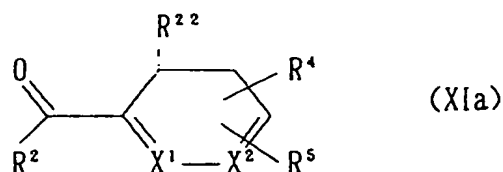
を適当な塩基存在下、アルキルスルホン酸ハロゲン化物と反応させ、得られた一般式 (I X a)



[式中、 R^3 および Q^{3c} は前記に同じ。]

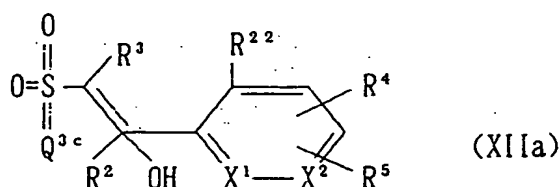
で示されるスルホンアミドを不活性溶媒中、適当な塩基存在下、一般式 (X I a)

で示されるカルボニル化合物



[式中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{22} 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。]

と反応させアルコール体 (XIIa)



[式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{22} 、 Q^{3c} 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。]

を得、さらに一般式 (XIIa) で示されるアルコール体のアルコールを適当な塩基存在下メタンスルホニルオキシ基等に変換する方法、あるいはハロゲン化磷もしくはトリフェニルホスフィン／四ハロゲン化炭素によりハロゲン原子に変換する方法により脱離基とし、適当な塩基存在下、メタンスルホン酸あるいはハロゲン化水素を脱離させることにより一般式 (VIIc) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (IIIb) で示される既知の方法あるいはその応用により得られるアミノ化合物を適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、置換基を有しても良いアルキルスルホン酸ハロゲン化物と零下 78°C ~ 150°C で反応させることにより、一般式 (IXa) で示されるスルホンアミド化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、

ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデクー 7-エン (DBU) のような有機塩基などを挙げる事ができる。不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン等を挙げる事ができ、使用する塩基の種類によってはジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなども使用することができる。

一般式 (IX a) で示されるスルホンアミドを適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式 (XI a) で示されるカルボニル化合物と零下 78°C ~ 110°C で反応させることにより、一般式 (XII a) で示されるアルコール化合物を得ることができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水素化物、または n-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基などを挙げる事ができる。不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン等を挙げる事ができる。

一般式 (XII a) で示されるアルコール体の水酸基を、必要ならば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ピリジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ [5. 4. 0] ウンデクー 7-エン (DBU) のような有機塩基などの適当な塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、零下 20°C から 110°C で五塩化燐等のハロゲン化燐あるいはトリフェニルホスフィンジブromide のときトリフェニルホスフィ

ン-ハロゲン複合体により処理してハロゲン化物とし、得られるハロゲン化物より塩基性の条件下ハロゲン化水素を脱離させることにより、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5, 4, 0]ウンデケ-7-エン(DBU)のような有機塩基で、零下78°Cから150°Cで処理することにより、一般式(VIIIc)で示される化合物を得る。

また、一般式(XIIa)で示されるアルコール体の水酸基を、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5, 4, 0]ウンデケ-7-エン(DBU)のような有機塩基などの適当な塩基存在下、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、零下20°Cから110°Cで、メタンスルホン酸クロリドのようなアルキルあるいはアリールスルホン酸クロリドと処理し、アルキルあるいはアリールスルホン酸エステル誘導体とし、得られたアルキルあるいはアリールスルホン酸エステル誘導体より、塩基性の条件下、アルキルあるいはアリー

ルスルホン酸を脱離させることにより、一般式(VIIIC)で示される化合物を得ることができる。すなわち、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基で零下78°Cから150°Cで処理することで、一般式(VIIIC)で示される化合物を得る。

また、一般式(VIIIC)で示される化合物は、一般式(IXa)で示されるスルホンアミドを適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、トリメチルシリルクロリド等のシリルハロゲン化物によりシリル化合物とし、更に塩基存在下、不活性の溶媒中、一般式(XIa)で示されるカルボニル化合物と反応させ、ついて酸性から塩基性の水性条件下処理することによっても得ることができる(ピーターソン反応)。すなわち、一般式(IXa)で示されるスルホンアミドを、零下78°C~110°Cで、例えば、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン等の溶媒中ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基などの存在下、トリメチルシリルクロリド等のアルキルシリルクロリドによりシ

リル化合物とし、ついで同様の条件下、一般式 (X I a) で示されるカルボニル化合物と縮合し、酸性から塩基性の水性条件下に処理することにより、一般式 (V I I I c) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (V I I I c) で示される化合物の窒素原子の保護基の除去は、通常用いられる方法により、除去することができる。すなわち、第三級ブトキシカルボニル基の場合には、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去することができる。また、ベンジル基のごときアリールメチル基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、トリフェニルメチル基は、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより除去できる。また、液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元により除去することができ、パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することもできる。

一般式 (V I I I a) で示される化合物を得ることができる。例えば、一般式 (I V a) で示されるカルボン酸の適当な活性化物としては、一般式 (I V a) で示されるカルボン酸を、クロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステルと反応させ、無水物とすることで得られるような混合酸無水物、塩化チオニルのごとき無機酸ハロゲン化物を用いて製造したアシルクロリドのような酸ハロゲン化物、パラニトロフェノールのようなフェノール類、ペンタフルオロフェニルトリフルオロアセテートと反応させた活性エステル類、N-ヒドロキシベンズトリアゾールあるいはN-ヒドロキシスクシンイミドと反応させた活性エステル、通常のアミノ酸合成で使用されるようなN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドまたはN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩との反応生成物、シアノホスホン酸ジエチルとの反応生成物(塩入法)、トリフェニルホスフィンおよび2, 2'-ジピリジルジスルフィッドとの反応生成

物（向山法）などを挙げることができる。

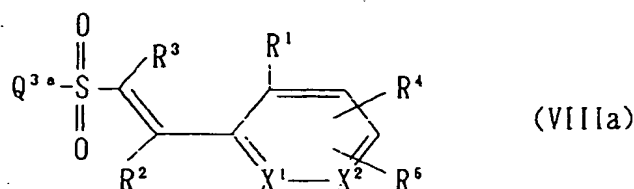
このようにして得られたカルボン酸の活性化物と、一般式（VIIa）で示される化合物を、通常適当な塩基存在下、不活性の溶媒中、零下78℃～150℃で反応させることにより、一般式（I）で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン、アセトンなどを挙げることができる。

〔製造方法-2-(1)〕

アシル化される一般式（VIIa）で示される化合物

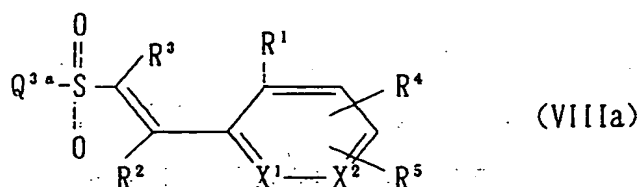


〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X¹、X² およびQ³は前記に同

じ。]の Q^{3a} の窒素原子が一級または二級のアミンである場合には、塩基として、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のような有機塩基などが好適であり、溶媒としては、不活性溶媒の他にエタノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチルエステルなどのエステル系溶媒も使用できる。

[製造方法-2-(2)]

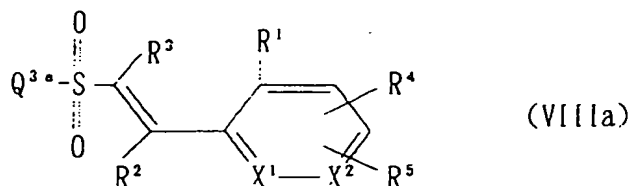
アシル化される一般式(VIIIa)で示される化合物



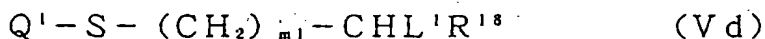
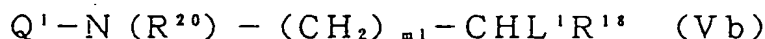
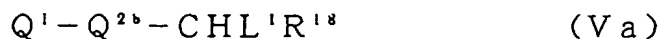
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3a} は前記に同じ。]の Q^{3a} の窒素原子がアミド結合を形成する窒素原子である場合には、塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクー7-エン(DBU)のよう有機塩基などを挙げることができる。また、不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

[製造方法-3]

一般式(VIIIa)で示される化合物



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3a} は前記に同じ。] の Q^{3a} の窒素原子がアミドを構成する窒素原子である場合、一般式 (VIIIa) で示される化合物の窒素原子を一般式 (Va) ~ (Vd) で示される化合物



[上記式中、 Q^1 、 Q^{2b} 、 R^{18} 、 R^{20} 、 m および L^1 は前記に同じ。] によりアルキル化して、本発明のスルホニル誘導体を製造する方法。

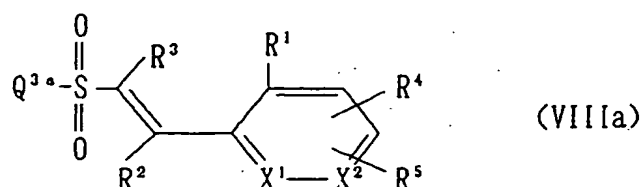
一般式 (VIIIa) で示される化合物の Q^{3a} の窒素原子がアミド結合の窒素原子である場合、一般式 (VIIIa) で示される化合物の Q^{3a} の窒素原子を一般式 (Va) ~ (Vd) で示される化合物によりアルキル化することで、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を合成することができる。すなわち、一般式 (VIIIa) で示される化合物を適当な塩基存在下、不活性溶媒中、零下 78℃ から 150℃ で、一般式 (Va) ~ (Vd) で示される化合物と 0.5 時間から 120 時間反応させ、窒素原子のアルキル化を行い、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

塩基としては、例えば、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属のアルコキシド、または水素化物、または *n*-ブチルリチウムのようなアルキルリチ

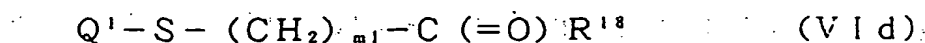
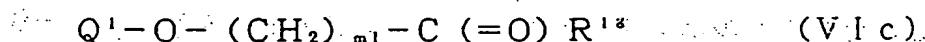
ウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはジアザビスクロ[5.4.0]ウンデクーリーエン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができ、不活性な溶媒としては、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、トルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが好ましい。

[製造方法-4]

一般式(VIIIa)で示される化合物



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3a} は前記に同じ。] の Q^{3a} の窒素原子が一級または二級のアミンである場合、一般式(VIa)～(VI d)で示されるカルボニル化合物



[上記式中、 Q^1 、 Q^{2b} 、 R^{1a} 、 R^{20} および $m1$ は前記に同じ。]

とイミンを形成させ還元することによりスルホニル誘導体(I)を製造する方法。

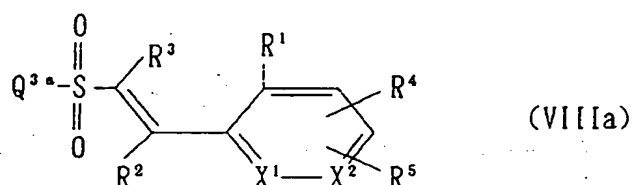
一般式(VIIIa)で示される化合物の Q^{3a} の窒素原子がアミンである場合、一般式(VIIIa)で示される化合物と一般式(VIa)～(VId)で示されるカルボニル化合物を、通常、不活性溶媒中、必要であれば酢酸等の有機酸、塩酸等の鉱酸あるいは塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下、零下0.5時間から120時間、20℃から150℃で、イミンを形成させ、生成したイミンを不活性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリ

アセトキシ水素ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素還元剤、あるいはパラジウム炭素触媒などの接触還元触媒により、0.5時間から120時間、10℃から110℃で水素化することにより一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

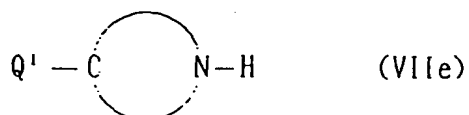
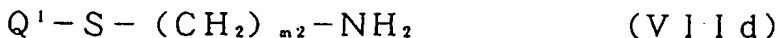
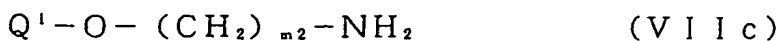
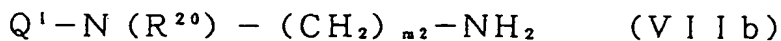
不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等が好適である。

[製造方法-5]

一般式(VIIIa)で示される化合物



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3a} は前記に同じ。] の Q^{3a} が一級あるいは二級のアミンである場合、一般式(VIIIa)で示される化合物をカルボニルジイミダゾールなどの試薬を用いて、一般式(VIIa)～(VIId)で示される一級あるいは一般式(VIIe)で示される二級アミンのある化合物



[上記式中、 Q^1 、 Q^{2a} 、 R^{2a} 、 $m2$ および
基



は前記に同じ。]

と反応させ尿素誘導体を形成する反応を用いる方法。

一般式 (V I I I a) で示される化合物の Q^{3a} がアミンであれば、一般式 (V I I a) ~ (V I I d) で示される一級あるいは一般式 (V I I e) で示される二級アミンの化合物および 1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどの試薬を作用させ、尿素誘導体となる一般式 (I) で表される本発明のスルホニル誘導体に導くことが可能である。

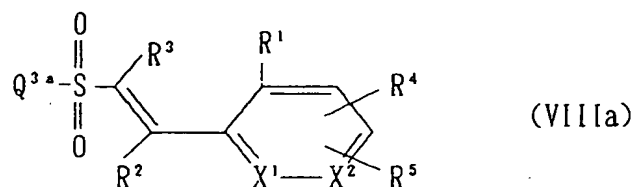
反応はカルボニルジイミダゾールなどの試薬に、一般式 (V I I a) ~ (V I I d) で示される一級あるいは一般式 (V I I e) で示される二級アミンのある化合物および一般式 (V I I I a) で示される化合物を、必要ならば塩基存在下、不活性な溶媒中、順次に反応させることにより合成できる。不活性な溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オン、ジメチルスルホキシド、スルホラン等を挙げることができ、好ましくはジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンである。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU) のような有機塩基

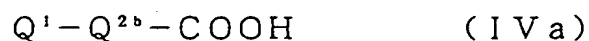
などを挙げることができ、反応は零下70℃から110℃の範囲で行えばよい。

[製造方法-6]

一般式(VIIIa)で示される化合物



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 および Q^{3a} は前記に同じ。] の Q^{3a} の窒素原子が一級または二級のアミンである場合、既知のイソシアナート誘導体 ($Q^1-Q^{2b}-N=C=O$) [式中、 Q^1 および Q^{2b} は前記に同じ。] あるいは一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸



[上記式中、 Q^1 、 Q^{2b} 、 R^{20} および $m1$ は前記に同じ。]

より生成させたイソシアナートを、一般式(VIIIa)で示されるアミンに反応させることによって、尿素基を有する一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を製造する方法。

一般式(VIIIa)で示される化合物の Q^{3a} がアミンである場合には、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体は、一般式(VIIIa)で示される化合物と既知のイソシアナート誘導体を、不活性溶媒中、零下20℃から100℃で0.5時間から120時間反応させることにより得ることができる。

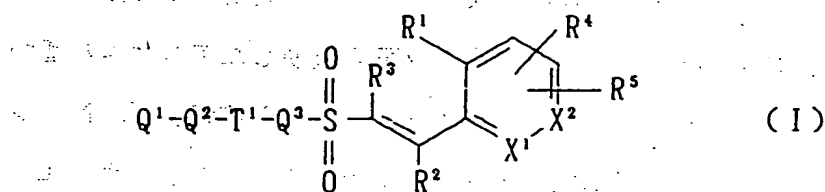
イソシアネート誘導体は、一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸より合成することもできる。すなわち、一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸を、塩化チオニルあるいはオキザリルクロリド等で酸ハロゲン化

物とし、不活性溶媒中、0℃から60℃の範囲でアジ化ナトリウムと反応させた後加熱する方法、一般式(IVa)で示されるカルボン酸をクロロギ酸イソブチルのようなクロロギ酸エステル類と反応させ混合酸無水物としアジ化ナトリウムと反応させた後加熱する方法あるいは一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸をテトラヒドロフラン、クロロホルムあるいはトルエン等の不活性溶媒中、零下20℃から110℃でエステル経由でヒドラジドに導き、さらに亜硝酸またはそのアルキルエステルを反応させてアシルアジドに導き、クロロホルム、ジクロロエタン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、20℃から150℃で加熱する方法によっても合成できる。

一般式(IVa)～(IVd)で示されるカルボン酸をトリエチルアミン等の塩基存在下、不活性溶媒中、ジフェニルホスホリルアジドと10℃から100℃の範囲で反応させ、次いで一般式(VIIa)で示されるアミンに反応させることによって、一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を製造することができる。

[製造方法-7]

遷移金属触媒を用いるカップリング反応により、一般式(I)



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、Q¹、Q²、Q³、T¹、X¹ および X² は前記に同じ。] で示されるスルホニル誘導体を合成する方法。

一般式(I)で示されるスルホニル誘導体のQ¹の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、遷移金属触媒を用い、硼酸基の置換したアリール化合物とカ

カップリング反応させることができる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q' の構造にアルケニル基が存在すれば、遷移金属触媒を用いハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基とカップリングさせることが可能である。

同様に一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q' の構造に硼酸基の置換したアリール基がある場合には、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル化合物とカップリング反応させることができる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q' の構造中にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基があれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることが可能である。このようにして得られた一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体は、必要に応じて脱保護することにより、一般式 (I a) で示される化合物が得られる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q' の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基か、またはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル基が存在する場合には、ベンゼン-水、トルエン-水などの2相系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒中、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、磷酸カリウム、炭酸セシウムなどの塩基存在下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などの遷移金属触媒を用いて、20℃から150℃の範囲で硼酸基の置換したアリール誘導体と0.5時間から120時間カップリング反応させることができる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q' の構造に硼酸基の置換したア

リール基がある場合には、同様にハロゲン原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール化合物、ハロゲン原子、またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができる。

また、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q^1 の構造にアルケニル基が存在すれば、酢酸パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、適当な塩基存在下、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基と N 、 N -ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒中、 20°C から 150°C の範囲で 0.5 から 120 時間カップリング反応させることができる。

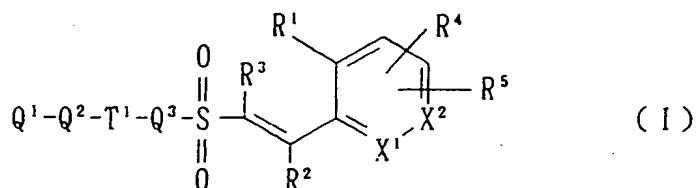
同様に一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q^1 の構造に硼酸基の置換したアリール基のある場合には、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール誘導体、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアルケニル誘導体とカップリング反応させることができる。

一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体の Q^1 の構造にハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の置換したアリール基が存在すれば、アルケニル化合物と遷移金属触媒を用いてカップリングさせ、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることが可能である。このようにして得られた一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体は、必要に応じて脱保護することにより、置換基を変換した一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

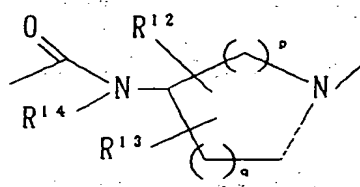
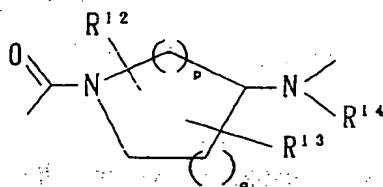
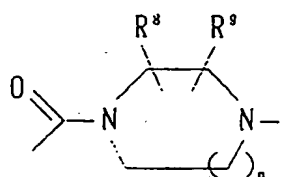
[製造方法-8]

アミドオキシム型スルホンアミド体の製造方法

一般式 (I)



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。] で示されるスルホニル誘導体の $\text{T}^1\text{-Q}^3$ が、



[式中、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} および R^{14} は前記に同じ。n は 1 または 2 の整数を意味する。p は 1 から 3 の整数を意味する。q は 0 から 3 の整数を意味する。ただし、p および q の和は 3 または 4 の整数を意味する。] を意味し、一般式 (I) における R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 における R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} およびこれらに置換できる置換基上にアミン、アルキルアミン、アミド、水酸基、カルボン酸基を持つ置換基が存在しない場合、一般式 (I) で示されるスルホニル誘導体に不活性溶媒中、五塩化リンなどのハロゲン化剤、あるいはメアーバイン試薬などのアルキル化剤を、零下 30℃ から 140℃、望ましくはクロロホルムなどのハロゲン系溶媒中、0℃ から 80℃ で反応させイミノクロリドあるいはイミノエーテルとし、このイミノクロリドあるいはイミノエーテルに不活性溶媒中、0℃ から 80℃、好ましくは 20℃ から 60℃ で、必要ならば塩基触媒存在下、

ヒドロキシルアミンあるいは置換基を有してもよいアルコキシアミンまたはこれらの塩を反応させることにより、一般式（I）で示されるスルホニル誘導体が得られる。

不活性な溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒を挙げることができ、特にハロゲン化アルキル系溶媒が好ましい。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、アルコキシド、水酸化物または水素化物、またはn-ブチルリチウムのようなアルキルリチウム、リチウムジイソプロピルアミンのようなジアルキルアミノリチウムに代表される有機金属塩基、またはピリジン、2, 6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン（DBU）のような有機塩基などを挙げることができる。

〔製造方法-9〕

N-オキシド化

一般式（I）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、窒素原子を含む複素環式芳香環、脂肪族の3級アミンがある場合、一般式（I）で表されるスルホニル誘導体を水、酢酸、アセトンなどのケトン性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒中で過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、あるいは第三ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物を、零下40℃から60℃で、0.5時間から120時間、

好ましくは零下20℃から20℃で反応させることで、N-オキシド誘導体の一般式(1)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

[製造方法-10]

窒素原子の4級化

一般式(1)で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に窒素原子を含む複素環式芳香環、脂肪族の3級アミンがある場合、一般式(1)で表されるスルホニル誘導体に、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オンなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシド、スルホランなどのスルホキシド系溶媒中で、沃化メチル、沃化エチルなどのハロゲン化アルキルを、零下10から150℃、好ましくは0℃から80℃で反応させることで、4級アミノ体の一般式(1)で示されるスルホニル誘導体を得る。

[製造方法-11]

スルホキシド化およびスルホン化

一般式(1)で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、硫黄原子を含む複素環、脂肪族のチオエーテルがある場合、一般式(1)で表されるスルホニル誘導体を水、酢酸、アセトンなどのケトン性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのベンゼン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、あるいはジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒中で、過酸化水素、メタクロロ過安息香酸、あるいは第三ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物を、零下40℃から60℃で、0.5時間から120時間、好ましくは零下20℃から20℃で反応させることで、スルホキシドあるいはスルホンの一般式(1)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

〔製造方法－１２〕

アミノ化－１

一般式（１）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、ニトリル基がある場合、通常用いられる一般的方法により、これをアミノ基に変換できる。例えば、一般式（１）で表されるスルホニル誘導体を、必要ならば、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素の存在下、等量～大過剰のメタノール、エタノール、プロパノール等の炭素数１～４のアルコールを、零下１０℃～６０℃で、３時間～１２０時間作用させ、イミノエーテル体とし、得られたイミノエーテル体をエタノール、プロパノール等の炭素数１～４のアルコール類、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム等のハロゲン化アルキル系溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、アンモニウム、置換基を有してもよいモノアルキルアミンまたは置換基を有してもよいジアルキルアミンあるいはこれらの炭酸塩、酢酸塩を、零下１０℃～１４０℃で、０．５～２０．０時間、好ましくはエタノール中、零下８℃～３０℃で１０～９６時間反応させることにより、アミノ基を持った一般式（１）で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。

〔製造方法－１３〕

アミノ化－２

一般式（１）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、１級あるいは２級アミノ基のある場合、通常用いられる一般的方法によりこれを置換アミノ基に変換できる。

例えば、一般式（１）で表されるスルホニル誘導体をジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化アルキル系

溶媒、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、必要ならば塩基触媒存在下、アミド化合物あるいはニトリル化合物より合成したイミノエーテル、イミノクロリドまたはそれらの塩と零下10℃～140℃で、0.5～200時間、好ましくは0℃～80℃で、10～96時間反応させることにより、アミノ基を持った一般式(I)で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基が挙げることができる。

[製造方法-14]

N-ニトリル化

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、R¹、Q¹、Q²、Q³、T¹あるいはこれらに置換し得る置換基上に、一級あるいは二級のアミンのある場合、通常用いられる一般的方法によりこれをシアノ化できる。

例えば、一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒溶媒中、酢酸ナトリウム等の塩および塩基存在下、零下10℃から110℃、好ましくは0℃から60℃で、臭化シアンを反応させることにより、窒素原子上にニトリル基を有する一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を得られる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機塩基を挙げることができる。

〔製造方法－１５〕

アミドキシム化、カルボキサミド－Ｏ－アルキルオキシム化

一般式（１）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、ニトリル基がある場合、通常用いられる一般的方法によりこれをアミドキシム基、カルボキサミド－Ｏ－アルキルオキシム基に変換できる。

例えば、一般式（１）で表されるスルホニル誘導体を、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン等の非プロトン性溶媒、 N 、 N －ジメチルホルムアミドなどのアミド系溶媒、ジメチルスルホキシドなどの溶媒又はこれらの混合溶媒中、零下１０℃から１１０℃、好ましくは０℃から６０℃で、必要ならば塩基触媒存在下、ヒドロキシルアミンあるいは置換基を有してもよいアルコキシアミンまたはこれらの塩を反応させることにより、アミドキシム基またはカルボキサミド－Ｏ－アルキルオキシム基を有する一般式（１）で示されるスルホニル誘導体を得ることができる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、２，６－ルチジン、コリジン、４－ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、 N －メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ〔５．４．０〕ウンデクー７－エン（DBU）のような有機塩基を挙げることができる。

〔製造法－１６〕

グアニジノ化

一般式（１）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、１級あるいは２級アミノ基のある場合、通常用いられる一般的方法によりこれを置換もしくは非置換グアニジノ基

に変換できる。

例えば、1級あるいは2級アミノ基を持つ一般式(I)で表されるスルホニル誘導体をジエチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン等の非プロトン性溶媒又はこれらの混合溶媒中、必要ならば塩基触媒存在下、N, N'-ジ第三ブトキシカルボニルチオウレアとN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドを縮合剤として、零下10℃～140℃で0.5～200時間、好ましくは0℃～80℃で、10～96時間反応させた後、通常行われる第三級ブトキシカルボニル基の除去を行い、グアニジノ化合物である一般式(I)で表されるスルホニル誘導体を合成できる。塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、水酸化物、またはピリジン、2,6-ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機塩基などを挙げることができる。

[製造方法-17]

窒素原子の保護基の除去

一般式(I)で表されるスルホニル誘導体において、R¹、Q¹、Q²、Q³、T¹あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基のある場合、水、低級アルコールあるいはテトラヒドロフランあるいはこれらの溶媒の混液中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウムのような水酸化アルカリ金属を塩基として、0℃から80℃で加水分解し、アミノ体を得ることができる。また、第三級ブトキシカルボニル基もしくはパラメトキシベンジルオキシカルボニル基のようなアシル型保護基の結合する窒素原子は、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジオキサンなど

のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒中適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより0℃から80℃で窒素原子よりアシル型保護基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。

また、ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラ（オルト）ニトロベンジルオキシカルボニル基のようなアリアルメトキシカルボニル基の結合する窒素原子はエタノール、テトラヒドロフラン、酢酸、N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中パラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により、窒素原子よりこれらのアリアルメトキシカルボニル基の除去を行い窒素-水素結合に変換できる。トリメチルシリル基、第三ブチルジメチルシリル基等のシリル系保護基の結合する窒素原子はジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化アルキル系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエンなどの芳香族系溶媒中、0℃から80℃で塩酸、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩を反応させることにより窒素原子よりシリル基の除去を行い窒素-水素結合に変換できる。ベンジル基の結合する窒素原子では、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中、0℃から80℃で、パラジウム炭素触媒等を用いる接触還元、あるいは液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりベンジル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。トリフェニルメチル基の結合する窒素原子では、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸等の溶媒中、0℃から80℃で、パラジウム炭素触媒等を用いる接触還元、あるいは液体アンモニア中、金属ナトリウムを用いるバーチ還元によりトリフェニルメチル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。また0℃から80℃で、適当な酸、例えば酢酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいはこれらの酸の組み合わせにより、トリフェニルメチル基の除去を行い、窒素-水素結合に変換できる。

〔製造方法－１８〕

エステル加水分解

一般式（Ⅰ）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アルコキシカルボニル基のある場合、メチル、エチルエステルなどでは水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解し、カルボン酸に変換できる。また、第三級ブチルエステルではトリフルオロ酢酸あるいは塩酸で処理することにより第三級ブチル基を除去でき、ベンジル基などのアリールメチル基型エステルではパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解によりアリールメチル基を除去してカルボン酸を得ることができる。

〔製造方法－１９〕

一般式（Ⅰ）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アシルオキシ基、アリールメチルオキシ基、シリルエーテル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基がある場合、アルカノイル基およびアロイル基などのアシル基は水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属などの適当な塩基で加水分解することにより除去できる。アリールメチル型保護基はパラジウム炭素触媒を用いる加水素分解により除去することができ、第三級ブチルジメチルシリル基などのシリルエーテル基は、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の弗化水素酸塩により除去できる。また、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などは酢酸、塩酸などにより除去できる。

〔製造方法－２０〕

一般式（Ⅰ）で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アミノ基がある場合、通常用いられるアシルハロゲン化物、カルボン酸の活性化物を用いる方法でアシル化することができ、還元的アルキル化などの方法によりアルキル化することができる。ま

た、スルホン酸クロリドによりスルホニル化、イソシアナートあるいはカルボン酸より誘導したイソシアナートを反応させることにより、尿素誘導体となる一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体を製造できる。

[製造方法-21]

一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、カルボキシル基がある場合、カルボキシル基を、通常用いられる活性エステル法、混合酸無水物法などによりカルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基に変換でき、還元により水酸基、アルデヒド基に変換できる。変換された水酸基あるいはアルデヒド基は通常の有機化学的方法を適用することでさらにエーテル結合形成、アミノ基への変換、アルキルアミノ基への変換など官能基変換を行うことができる。また、カルボキシル基を直接または通常の方法によりエステルに変換後、あるいは混合酸無水物とした後還元し、アルコールに変換することもできる。

[製造方法-22]

フェノールの形成

一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体において、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 T^1 あるいはこれらに置換し得る置換基上に、アリアル基に置換したメトキシ基のある場合には、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化アルキル系溶媒、トルエン等のベンゼン系溶媒中、零下78℃から110℃で塩化アルミニウム、三臭化磷のようなルイス酸、あるいはハロゲン化アルキル系溶媒、あるいはエーテル系溶媒中、零下78℃から110℃でトリメチルシリルイオダイドによりメチル基を除去し、水酸基に変換できる。

本発明の一般式(Ⅰ)で表されるスルホニル誘導体、その塩およびそれらの溶媒和物は、特異的かつ優れたFXa阻害作用を有し、血液凝固抑制剤、血栓・塞栓の予防および／または治療剤として有用である。

本発明のスルホニル誘導体は、経口投与でも効果を発揮するため、経口、非経

口のいずれでも投与することができる。本発明のスルホニル誘導体の投与量は患者の症状、年齢、体重等により適宜増減してもよい。本発明のスルホニル誘導体は、薬学的に許容される担体と組み合わせて医薬組成物とすることもできる。一般的には経口投与の場合は、成人1人当たり1～1000mg/日、好ましくは5～300mg/日を投与すればよい。投与剤型としては、特に限定されないが、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、シロップ剤およびドライシロップ剤等を挙げることができる。これらは通常の賦形剤、滑沢剤、結合剤等の添加物と共に、公知の製剤技術により製造できる。

また、非経口投与の場合、投与剤形としては、特に限定されず、例えば、軟膏剤、硬膏剤、注射剤、坐剤等を挙げることができる。なお、注射剤として投与する場合には、成人1人当たり0.1～100mg/日、好ましくは0.5～30mg/日を皮下、静脈内注入、点滴静脈内注入すればよい。

以下に、本発明のスルホニル誘導体を参考例、実施例および試験例を挙げて、さらに詳細に説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

実施例

以下に、本発明のスルホニル誘導体およびその製造方法を具体的に説明する。

なお、本発明のスルホニル誘導体の原料化合物には、新規な化合物も含まれており、これらの化合物およびその製造方法を参考例として説明する。

なお、化合物の製造にあたり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、担体としてメルクシリカゲル60、或いは山善中圧液体クロマトグラフィー用シリカゲルを用いた。

また、核磁気共鳴スペクトル(NMR)は、テトラメチルシランを内部標準として用いた。

〔参考例1〕 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン
塩酸塩およびトリフルオロ酢酸塩

tert-ブチル 1-ピペラジincarボキシレート (856 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.77 ml)、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (1.20 g) を加え、室温で5時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄した。抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さを飽和塩酸エタノール (10 ml) に溶解し、減圧下濃縮し、残さを酢酸エチルで洗浄して、標題化合物の塩酸塩 (1.62 g, quant.) を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.1-3.4 (8H, m),

7.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.86 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),

8.22 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

8.26-8.32 (2H, m), 8.56 (1H, s),

8.63 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 311 [(M+H) $^+$, C ℓ^{35}],

313 [(M+H) $^+$, C ℓ^{37}].

元素分析: C $_{14}$ H $_{15}$ ClN $_2$ O $_2$ S \cdot HCl \cdot 0.1H $_2$ Oとして、

計算値: C, 48.17; H, 4.68; Cl, 20.31;

N, 8.03; S, 9.19.

分析値: C, 47.91; H, 4.68; Cl, 20.41;

N, 7.80; S, 9.21.

また、飽和塩酸エタノールのかわりに、トリフルオロ酢酸で処理して、トリフルオロ酢酸塩を得た。

元素分析: C $_{14}$ H $_{15}$ ClN $_2$ O $_2$ S \cdot CF $_3$ CO $_2$ Hとして、

計算値: C, 45.24; H, 3.80; Cl, 8.35;

F, 13.42; N, 6.59; S, 7.55.

分析値: C, 44.84; H, 3.80; Cl, 8.27;

F, 13.72; N, 6.29; S, 7.50.

[参考例2] 4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

室温下、4-ブロモピリジン 塩酸塩 (11.7 g) と4-カルボキシフェニルボロン酸 (10.0 g) をトルエン (250 ml) と水 (250 ml) に溶解させ、テトラキス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム(0) (5.00 g) と無水炭酸ナトリウム (25.4 g) を順次加えて、120°Cで19時間加熱還流した。室温まで冷却した後、酢酸エチルと水を加えて水層を分取した。さらに、有機層から水で2回抽出した。得られた水層を全て合わせた後、この溶液に濃塩酸を加えて酸性にして再び酢酸エチルで洗浄した。水層を100 mlまで溶媒留去すると無色固体が析出し、これを濾取して減圧下乾燥して標題化合物 (8.37 g, 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

8.11 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8.14 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8.35 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$),

8.97 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 59.79; H, 4.43; N, 5.81.

分析値: C, 59.87; H, 4.35; N, 5.53.

MS (FAB) m/z : 200 ($M+H$) $^+$.

[参考例3] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩 (654 mg) およびtert-ブチ

ル 1-ピペラジンカルボキシレート (569 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (40 ml) に懸濁させ、1-ハイドロキベンゾトリアゾール (374 mg)、N-メチルモルホリン (336 μ l) を加えて氷冷し、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (796 mg) を加えた。室温に7時間攪拌後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) で精製した。さらに、ヘキサンで洗浄して標題化合物 (905 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),

3.40-3.91 (8H, m), 7.51 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),

7.53 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$),

7.69 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$),

8.69 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ として、

計算値: C, 68.64; H, 6.86; N, 11.44.

分析値: C, 68.48; H, 6.84; N, 11.17.

[参考例4] 1-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン ニトリフルオロ酢酸塩

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン (944 mg) をジクロロメタン (30 ml) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。溶媒を留去し、テトラヒドロフランを加えて固化させ、無色アモルファス状固体として標題化合物 (1.28 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.1-3.3 (4H, br s),

3.5-4.0 (4H, m), 7.65 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

7.95-8.05 (4H, m), 8.79 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),

8.95-9.10 (1H, br s).

[参考例5] 4-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

1, 2-ジブロモプロピオン酸 (58.0 g) をトルエン (150 ml) に溶解し、氷冷下、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン (53.5 g) およびトリエチルアミン (53 ml) のトルエン溶液 (トルエン 50 ml) を滴下した。この反応液にトルエン (100 ml) を追加し、室温で14時間攪拌し、再びトルエン (100 ml) を加え、60-80°Cで4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を水洗し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残さを酢酸 (200 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (約50%水分含有、40 g) を加え、4気圧下接触還元を室温にて4時間行った。触媒を濾去し、ろ液を減圧留去して得られた残渣にジクロロメタンおよび飽和炭酸カリウム水溶液を加えて有機層を分取し、無水炭酸カリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (350 ml) に溶解し、氷冷下、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (46.5 g) を加え、徐々に室温まで昇温し14時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~2%メタノール-ジクロロメタン) で精製し、1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジン (5.82 g, 10%) を得た。

これと4-(4-ピリジル)安息香酸塩酸塩を原料として、参考例3と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.2-1.4 (3H, m),

1.46 (9H, s), 2.7-5.4 (7H, m),

7.51 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$),

7.59 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$),

7.69 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$),

8.69 (2H, d, $J=5.2\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 440 (M+H)⁺.

[参考例6] 6-(4-ピリジル)ニコチン酸 塩酸塩

6-クロロニコチン酸 (535 mg) およびジエチル (4-ピリジル) ボラン (500 mg) をテトラヒドロフラン (20 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、テトラブチルアンモニウム ブロマイド (546 mg)、水酸化カリウム (570 mg)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (392 mg)、水 (0.5 ml) を加えて6時間加熱還流した。反応液に希塩酸を加えて酸性にし、水および 酢酸エチルを注いで抽出し、水層を減圧下留去した。残渣を合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン HP-20, 水〜50%アセトニトリル-水) にて精製し、得られた画分に希塩酸を加えて酸性にして溶媒留去し、テトラヒドロフランを加えて析出物を濾取し、標題化合物 (269 mg, 32%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 8.45-8.55 (2H, m),

8.65 (2H, d, J=6.8 Hz),

9.03 (2H, d, J=6.8 Hz), 9.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 201 (M+H)⁺.

[参考例7] 4-(3-ピリジル)安息香酸メチル

4-ブロモ安息香酸メチル (5.04 g) およびジエチル-3-ピリジルボラン (2.30 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、アルゴン雰囲気下、テトラブチルアンモニウム ブロマイド (2.51 g)、水酸化カリウム (2.63 g)、テトラキス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (0) (1.8 g)、水 (1 ml) を加えて、2時間加熱還流した。反応液を氷冷したのち、塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加えて、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製した。溶媒を留去し、残さにメタノールおよびエタノール性1規定塩酸を加えて再び溶媒を留去し、テ

トラヒドロフランを加えて、析出してきた固体を濾取、乾燥して無色固体として標題化合物 (1.76 g, 45%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.91 (3H, s),
8.0–8.1 (3H, m), 8.1–8.15 (2H, m),
8.75–8.85 (1H, m), 8.85–8.95 (1H, m),
9.25–9.3 (1H, m).

[参考例8] 4-(3-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

室温下、4-(3-ピリジル)安息香酸メチル (1.76 g) を1規定塩酸 (50 ml) とジオキサン (50 ml) の混合溶媒に溶解させ、4時間加熱還流後、溶媒を減圧留去した。残さにテトラヒドロフランを加えて洗浄し、無色固体として標題化合物 (1.55 g, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.95–8.0 (3H, m),
8.10 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.65–8.75 (1H, m),
8.8–8.9 (1H, m), 9.22 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

[参考例9] 4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸メチル

参考例2と同様の反応により、5-ブロモ-2-アミノピリジン、4-カルボキシフェニルボロン酸を原料として、4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸を得た。

得られた4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸 (684 mg) を室温下メタノール (50 ml) に溶解させ、濃硫酸 (1 ml) を加えて2時間加熱還流後、炭酸水素ナトリウム水溶液で弱アルカリ性にした。水と酢酸エチルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去した。残さにヘキサンを加えて結晶化させ、標題化合物 (243 mg, 23%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s),
4.57 (2H, br s), 6.60 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.58 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz),

8. 09 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8. 38 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 229 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{13}H_{12}N_2O_2$ として、

計算値: C, 68.41; H, 5.30; N, 12.27.

分析値: C, 68.78; H, 5.45; N, 12.09.

[参考例10] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸メチル

室温下、4-(2-アミノピリジン-5-イル)安息香酸メチル(200mg)をtert-ブタノール(20mℓ)に懸濁させ、ジ-tert-ブチルジカーボネイト(286mg)を加えて24時間攪拌した。溶媒を留去した後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール-ジクロロメタン)により精製し、無色固体として標題化合物(155mg, 54%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.55 (9H, s),

3.95 (3H, s), 7.63 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.92 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz),

8.07 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.09 (1H, br s),

8.12 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

8.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 329 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{18}H_{20}N_2O_4$ として

計算値: C, 65.84; H, 6.14; N, 8.53.

分析値: C, 65.67; H, 6.02; N, 8.40.

[参考例11] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸

室温下、4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]安息香酸メチル(250mg)をテトラヒドロフラン(10ml)とメタノール(10ml)の混合溶媒に懸濁させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液(8ml)を加えて5時間攪拌した。クエン酸水溶液を加え反応液を弱酸性にして、飽和食塩水とn-ブタノールを加え、有機層を分取して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し粗精製物として、標題化合物(120mg, 49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.49 (9H, s),
7.83 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.02 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.13 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
8.65 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.95 (1H, s),
12.99 (1H, br s).

【参考例12】 1-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

4-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-5-イル]安息香酸(74mg)および1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩(110mg)をジクロロメタン(20ml)とN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)の混合溶媒に懸濁させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(35mg)、N-メチルモルホリン(34 μl)を加えて、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩(68mg)を加えた。室温にて6時間攪拌後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%メタノール-ジクロロメタン)にて精製した。溶媒を留去して標題化合物(128mg, 90%)得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s),
 3.00–3.30 (4H, m), 3.50–4.10 (4H, m),
 7.39 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
 7.54 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),
 7.84 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 7.88 (1H, br s), 7.9–8.0 (3H, m),
 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.31 (1H, s), 8.46 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).

[参考例13] 4-(4-アミノフェニル)安息香酸 塩酸塩

参考例2と同様の反応により、原料として4-ブロモアニリン、4-カルボキシフェニルボロン酸を用いて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :
 7.31 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.75–7.85 (4H, m),
 8.09 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 213 M^+ .

元素分析: $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として、

計算値: C, 62.53; H, 4.84; N, 5.61;

Cl , 14.20.

分析値: C, 62.33; H, 4.83; N, 5.50;

Cl , 14.14.

[参考例14] 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]

安息香酸メチル

参考例9と参考例10と同様の反応により、4-(4-アミノフェニル)安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s),
3.94 (3H, s), 6.56 (1H, br s),
7.46 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.57 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.08 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ として、

計算値: C, 69.71; H, 6.47; N, 4.28.

分析値: C, 69.49; H, 6.44; N, 4.42.

[参考例15] 4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]

安息香酸

参考例11と同様の反応により、4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]安息香酸メチル(501mg)を原料として、標題化合物(426mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54 (9H, s),
6.57 (1H, br s), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.59 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.66 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.13 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 314 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ として、

計算値: C, 68.99; H, 6.11; N, 4.47.

分析値: C, 68.91; H, 6.27; N, 4.24.

[参考例16] 1-[4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]

ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4- [4- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) フェニル] 安息香酸 (150 mg) および 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (203 mg) を原料として、標題化合物 (303 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (9H, s),
2.90-3.30 (4H, m), 3.50-4.10 (4H, m),
6.56 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.44 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.49 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.54 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

[参考例 17] 4-アセチル安息香酸メチル

室温で 4-アセチル安息香酸メチル (3.28 g) をテトラヒドロフラン (100 ml) とメタノール (7 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷冷下、トリメチルシリルジエタノメタン (2.0 M ヘキサン溶液, 12 ml) をゆっくり滴下した。室温まで昇温し 30 分間攪拌した後、溶媒を留去した。残さに炭酸水素ナトリウム水溶液及びエーテルを加えて有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、ヘキサンで結晶化させ標題化合物 (2.90 g, 82%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.65 (3H, s),
3.96 (3H, s), 8.01 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.13 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 178 M^+ .

元素分析: $C_{10}H_{10}O_3$ として、

計算値: C, 67.41; H, 5.66.

分析値: C, 67.28; H, 5.53.

[参考例18] 4-ブロモアセチル安息香酸メチル

15°Cで、4-アセチル安息香酸メチル(2.23g)を臭化水素酸酢酸溶液(30%, 10ml)に溶解させた。この反応液に、15°Cを保つように臭素をゆっくり滴下した。10分間攪拌した後、反応液を4°Cまで冷却し、メタノール(50ml)と水(50ml)の混合溶媒を加えて結晶化させ、ヘキサンで洗浄した。濾取して無色固体として標題化合物(2.29g, 71%)を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.96 (3H, s),

4.47 (2H, s), 8.05 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.16 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (FAB) m/z : 257 [(M+H)⁺, ^{79}Br],

259 [(M+H)⁺, ^{81}Br].

元素分析: $C_{10}H_9BrO_3$ として、

計算値: C, 46.72; H, 3.53.

分析値: C, 46.36; H, 3.63.

[参考例19] 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸メチル

室温で、4-ブロモアセチル安息香酸メチル(1.00g)とチオ尿素(296mg)をイソプロパノール(100ml)に溶解させ、15分間加熱還流した。同温攪拌下、この反応液に無水炭酸ナトリウム(206mg)を加えて20分間加熱還流した。反応終了後、氷冷下、水(50ml)を加えて析出してきた固体を濾取した。これを水とジクロロメタンに溶解して有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、析出してきた淡黄色固体をエーテル洗浄して標題化合物(634mg, 70%)を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.93 (3H, s),

4. 96 (2H, br s), 6. 88 (1H, s),

7. 85 (2H, d, $J=8. 8$ Hz),

8. 05 (2H, d, $J=8. 8$ Hz).

MS (FAB) m/z : 235 (M+H)⁺.

[参考例20] 4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸

室温下、4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息香酸メチル(300 mg)をテトラヒドロフラン(5 ml)とメタノール(5 ml)の混合溶媒に懸濁させた。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 ml)を加えて1時間攪拌した。さらにN,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)を加えて6時間加熱還流した。反応終了後溶媒を留去し、水および1規定塩酸を順次加え析出してきた淡黄色固体を濾取、淡黄色固体として標題化合物(229 mg, 6.9%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7. 30 (1H, br s),

7. 87 (2H, d, $J=8. 3$ Hz), 7. 95-8. 00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 221 (M+H)⁺.

元素分析: C₁₀H₈N₂O₂S · 0. 75 HCl · 0. 6 H₂Oとして、

計算値: C, 46. 48; H, 3. 88; N, 10. 84;

Cl, 10. 29; S, 12. 41.

分析値: C, 46. 36; H, 4. 12; N, 10. 64;

Cl, 10. 05; S, 12. 33.

[参考例21] 4-(イミダゾール-4-イル)安息香酸メチル

室温で、4-ブロモアセチル安息香酸メチル(2 g)をホルムアミド(100 ml)に溶解させ、180°Cで90分間攪拌した。反応終了後、反応液を氷冷し、水と1規定塩酸に溶解して、合成吸着剤クロマトグラフィー(ダイヤイオンHP-20, 水~50%アセトニトリル-水)にて精製した。さらに、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5%メタノール-ジクロロメ

タン)で精製し、淡黄色固体として標題化合物(844mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s),

7.46 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.86 (2H, m),

8.07 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 203 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例22] 4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]

安息香酸メチル

4-(イミダゾール-4-イル)安息香酸メチル(828mg)をジクロロメタン(50mℓ)に溶解させ、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン(856 $\mu\ell$)およびトリフェニルメチルクロライド(1.37g)を加え、室温にて16時間攪拌した。溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン)で精製し、無色ガラス状固体として標題化合物(1.08g, 59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90 (3H, s),

7.15-7.22 (6H, m), 7.23 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$),

7.30-7.40 (15H, m),

7.52 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$),

7.79 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

8.01 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 445 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例23] 4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]

安息香酸

室温で、4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸メチル(1.04g)をテトラヒドロフラン(10mℓ)とメタノール(10mℓ)の混合溶媒に溶解させ、3規定水酸化ナトリウム水溶液(6mℓ)を加えて5時間攪拌した。テトラヒドロフランとメタノールを減圧下溶媒留去し、

クエン酸水溶液を加え反応液を弱酸性にし、水とジクロロメタンを加えて有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し無色ガラス状固体として粗精製物の標題化合物 (1.13 g, quant.) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.15–7.22 (6H, m),
7.23 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 7.30–7.40 (9H, m),
7.69 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$),
7.81 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.10 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

[参考例 24] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-[1-トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]安息香酸 (371 mg) および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (300 mg) を原料として、無色ガラス状固体として標題化合物 (560 mg, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.90–3.30 (4H, m),
3.50–4.10 (4H, m), 7.15–7.20 (6H, m),
7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.30–7.40 (9H, m),
7.49 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$),
7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.71 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.75 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),
7.90–7.95 (3H, m), 8.29 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 723 ($M+H$) $^+$.

[参考例 25] 4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]安息香酸 塩酸塩

室温で、4-ブロモアセチル安息香酸メチル (1.37 g) およびアセチルグアニジン (1.62 g) をアセトニトリルに懸濁させ、16時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して水を加えて析出してきた不溶物を濾取し、エタノールで洗浄して、4-[2-アミノイミダゾール-4-イル]安息香酸メチルを得た。これをジオキサン (10 ml) と1規定塩酸 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、8時間加熱還流した。溶媒を留去して残さにテトラヒドロフランを加えて固化させ、濾取して標題化合物 (500 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.55-7.65 (3H, m),

7.80 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.98 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 12.2-13.3 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 204 ($M+H$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 48.30; H, 4.46; N, 16.90;

Cl, 14.26.

分析値: C, 48.03; H, 4.10; N, 16.49;

Cl, 14.12.

[参考例26] 1-[4-ブロモ-2-(tert-ブトキシカルボニル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン
4-ブロモフタル酸無水物 (1.96 g) と1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (3.00 g) を氷冷下ジクロロメタン (200 ml) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (3.76 ml) を加えて20分間攪拌した。希塩酸とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を200 mlになるまで濃縮後、氷冷下N, N'-ジイソプロピル-O-tert-ブチルイソ尿素 (2.6 g) を加えて、室温で3日間攪拌した。希塩酸とジクロロメタンを加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘ

キサン：酢酸エチル＝3：1～1：1）により精製して無色固体の標題化合物（1.78 g, 35%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (9H, s),
2.90–3.40 (6H, m), 3.80–4.00 (2H, m),
7.01 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.59 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$),
7.61 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$),
7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.85–7.95 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
8.29 (1H, br s).

[参考例27] 1-[2-tert-ブトキシカルボニル-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]ピペラジン 塩酸塩

参考例7と同様の反応により、1-[4-ブromo-2-(tert-ブトキシカルボニル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンル]ピペラジンおよびジエチル(4-ピリジル)ボランを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s),
2.80–3.50 (6H, m), 3.80–4.00 (2H, m),
7.40 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.77 (1H, dd, $J=8.3, 1.5\text{ Hz}$),
7.87 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.90–7.95 (3H, m), 8.10 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$),
8.25 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.31 (1H, br s),
8.90 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 592 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{31}H_{30}ClN_3O_5S \cdot HCl \cdot 0.2H_2O \cdot THF$ として、

計算値: C, 59.69; H, 5.64; N, 5.97;

Cl, 10.07; S, 4.55.

分析値: C, 59.55; H, 5.45; N, 5.87;

Cl, 9.97; S, 4.68.

[参考例28] 5-(4-ピリジル)チオフエン-2-カルボン酸 塩酸塩

参考例6と同様の反応により、5-ブロモチオフエン-2-カルボン酸、ジエチル(4-ピリジル)ボランを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

7.87 (1H, d, J=3.9 Hz),

8.17 (1H, d, J=3.9 Hz),

8.29 (2H, d, J=6.8 Hz),

8.88 (2H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB) m/z : 206 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{10}H_7NO_2S \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ として、

計算値: C, 46.90; H, 3.78; N, 5.47;

Cl, 13.84; S, 12.52.

分析値: C, 46.77; H, 3.76; N, 5.27;

Cl, 13.83; S, 12.56.

[参考例29] 5-(4-ピリジル)フラン-2-カルボン酸 塩酸塩

参考例6と同様の反応により、5-ブロモフラン-2-カルボン酸およびジエチル(4-ピリジル)ボランを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

7.49 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.80-7.90 (1H, m),

8.20-8.30 (2H, m), 8.85-8.95 (2H, m).

[参考例30] 4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

2-(p-トリル)ピリジン(17.2g)を水(200ml)に加え、過マンガン酸カリウム(21.0g)を加え、18時間加熱還流した。沈殿物を濾去後、濾液にジクロロメタンを加えて水層を分取し、2規定塩酸で酸性にした。酸性の水溶液を濃縮し、析出物を濾取し、水、酢酸エチルで洗浄して、白色固体の標題化合物(7.07g, 35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

7.60 (1H, t, $J=5.9\text{ Hz}$),

8.08 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.17 (2H, m),

8.21 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

8.78 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).

MS (EI) m/z : 199 M^+ .

[参考例31] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例1と同様の反応により、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロライドを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.20 (4H, br s),

3.33-3.38 (4H, m), 7.47 (2H, s),

7.53 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ として、

計算値: C, 44.59; H, 4.99; Cl, 21.94;

N, 8.67; S, 9.92.

分析値: C, 44.42; H, 4.78; Cl, 21.83;

N, 8.68; S, 9.87.

[参考例 32] 4-(2, 4-ジアミノ-6-ピリミジル)安息香酸 塩酸塩

6-クロロ-2, 4-ジアミノピリミジン (434 mg) をトルエン (9 ml) に溶解し、4-カルボキシフェニルボロン酸 (667 mg)、エタノール (2.5 ml)、炭酸ナトリウム (635 mg)、水 (3.0 ml)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11) ジクロライド (65 mg) を加え、アルゴンガス雰囲気下 24 時間加熱還流した。酢酸エチルと水を加えて水層を分取し、2 規定塩酸を加え、酸性にして不溶物を濾取し、水、テトラヒドロフランで洗浄、乾燥させて標題化合物 (371 mg, 54%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.43 (1H, s),

7.30-7.80 (2H, br),

7.96 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

8.12 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.27 (2H, br s),

12.77 (1H, br), 13.33 (1H, br).

MS (EI) m/z : 230 M^+ .

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.95\text{ HCl} \cdot 1.9\text{ H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 44.17; H, 4.97; Cl, 11.26;

N, 18.73.

分析値: C, 44.33; H, 4.97; Cl, 11.32;

N, 18.65.

[参考例 33] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例 3 と同様の反応により、参考例 30 で得られた 4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート为原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.47 (9H, s),

3.43 (4H, br), 3.51 (2H, br),

3. 76 (2H, br), 7. 28 (1H, d, $J=5.9$ Hz),
7. 52 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 76 (1H, m),
7. 79 (1H, m), 8. 05 (2H, d, $J=7.8$ Hz),
8. 71 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 368 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{21}H_{25}N_3O_3 \cdot 0.1H_2O$ として、

計算値: C, 68. 31; H, 6. 88; N, 11. 38.

分析値: C, 68. 26; H, 6. 86; N, 11. 42.

[参考例34] 2-[4-[[4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[4-(2-ピリジル) ベンゾイル] ピペラジン (517mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 8ml) を -10°C でメタクロロ過安息香酸 (789mg) を加え、24時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、少量のチオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和食塩水を加えて有機層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=20:1) で精製し、標題化合物 (415mg, 77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (9H, s),

3. 47 (6H, br), 3. 76 (2H, br), 7. 29 (1H, m),

7. 34 (1H, t, $J=7.8$ Hz),

7. 44 (1H, dd, $J=7.8, 2.0$ Hz),

7. 52 (2H, d, $J=7.8$ Hz),

7. 90 (2H, d, $J=7.8$ Hz),

8. 35 (1H, d, $J=5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 384 (M+H)⁺.

〔参考例 35〕 2-〔4-〔(1-ピペラジニル)カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

2-〔4-〔〔4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシドをジクロロメタン (2.5 ml) に溶解し、飽和塩酸エタノール溶液 (2.5 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、水を加えて水溶液とした。この水溶液にアセトンを溶液が白濁するまで加え、析出物を濾取し、アセトンで洗浄して標題化合物 (274 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.17 (4H, br s),

3.50-3.95 (4H, br),

7.43 (1H, d, $J=3.9$ Hz),

7.44 (1H, d, $J=3.9$ Hz),

7.57 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.66 (1H, t, $J=3.9$ Hz),

7.92 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.36 (1H, t, $J=3.9$ Hz), 9.21 (2H, br).

MS (FAB) m/z : 284 ($M+H$) $^+$.

〔参考例 36〕 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-〔4-(3-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例 3 と同様の反応により、参考例 8 で得られた 4-(3-ピリジル)安息香酸 塩酸塩、tert-ブチル 1-ピペラジンカルボキシレート为原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.47 (9H, s),

3.35-3.85 (8H, br),

7.38 (1H, dd, $J=7.8, 4.9$ Hz),

7.52 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 63 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 88 (1H, m),

8. 62 (1H, dd, $J=1.5, 4.9$ Hz),

8. 84 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

[参考例 37] 3-[4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

参考例 34 と同様の反応により、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(3-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、無色固体の標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (9H, s),

3. 35-4. 83 (8H, br), 7. 38 (1H, m),

7. 47 (1H, m), 7. 49-7. 65 (4H, m),

8. 23 (1H, dd, $J=6.4, 1.5$ Hz),

8. 47 (1H, t, $J=1.5$ Hz).

MS (FAB) m/z : 384 ($M+H$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 65. 02; H, 6. 63; N, 10. 83.

分析値: C, 65. 30; H, 6. 65; N, 10. 43.

[参考例 38] 2-ヒドロキシ4-(4-ピリジル)安息香酸

4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸 (5. 04 g) を水 (22. 5 mL) および 47% 臭化水素酸水溶液 (22. 5 mL) に溶解した。反応液を 5℃以下に保ちながら、亜硝酸ナトリウム (2. 26 g) の水溶液 (水 15. 0 mL) を滴下し、氷冷中で 30 分間攪拌した。この反応液を、臭化第一銅 (5. 63 g) を 47% 臭化水素酸水溶液 (15 mL) に溶解した溶液中に、氷冷下徐々に加え、室温で 150 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~10% メタノール-ジク

クロメタン) にて精製し、4-ブロモ-2-ヒドロキシ安息香酸の粗精製物 (5.51 g) を得た。

この粗精製物 (298 mg) を用いて、参考例 6 と同様の反応により標題化合物 (70 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.30–7.40 (2H, m),

7.78 (2H, d, $J=4.4\text{ Hz}$),

7.92 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$),

8.69 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 39] 4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸

3-ヒドロキシ安息香酸 (5.00 g) を酢酸 (24.5 ml) に懸濁させ、氷冷下臭素 (1.9 ml) の酢酸溶液 (酢酸 5 ml) を滴下し、室温で 33 時間攪拌した。反応液を氷冷し、析出晶をろ取し、酢酸で洗浄して標題化合物 (1.68 g, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

7.28 (1H, dd, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.51 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),

7.59 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 10.54 (1H, br s),

12.84 (1H, br).

[参考例 40] 4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル

参考例 17 と同様の反応により、4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.92 (3H, s),

3.96 (3H, s), 7.51 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$),

7.55 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),

7.61 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

[参考例 4 1] 3-メトキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸

4-ブロモ-3-メトキシ安息香酸メチル、ジエチル(4-ピリジル)ボランを用いて参考例 7 と同様の反応を行った。得られた粗生成物を用いて参考例 8 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.93 (3H, s),

7.65-7.75 (3H, m), 8.20 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),

8.94 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 230 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 4 2] 4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

氷冷下、1-tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジン (51.7mg)、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (58.8mg) をジクロロメタン (18mℓ) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (0.59mℓ) を加え、室温で 6.3 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) にて精製し、標題化合物 (68.8mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$),

1.38 (9H, s), 2.80-4.70 (9H, m),

7.55 (1H, dd, $J=8.6, 2.2\text{ Hz}$),

7.77 (1H, dd, $J=8.6, 1.7\text{ Hz}$),

7.85-7.90 (3H, m), 8.33 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 483 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$],

485 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{NO}_4$].

[参考例 4 3] 4-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(3-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-(3-ピリジル)安息香酸、1-

tert-ブトキシカルボニル-3-エトキシカルボニルピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.40 (3H, m),

1.46 (9H, s), 2.70–4.80 (8H, m),

5.35 (1H, br), 7.35–7.70 (5H, m),

7.85–7.95 (1H, m),

8.64 (2H, dd, $J=4.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.86 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 440 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例44] N-tert-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル

氷冷下メタノール (20 mL) にチオニルクロライド (1 mL) を滴下したのちトラネキサム酸 (2.04 g) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧留去して得られた残さをエーテル中にて粉碎して濾取し、無色結晶 (2.31 g) を得た。

得られた結晶 (2.10 g) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、N-メチルモルホリン (1.2 mL) を加えた。氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネイト (2.51 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 3 mL) を加えて、室温にて18時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈した後に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 ~ 3:1) で精製した。さらにヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、無色結晶 (2.09 g, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.90–1.10 (2H, m),

1.40–1.60 (12H, m), 1.80–1.90 (2H, m),

2.00–2.10 (2H, m), 2.24 (1H, m),

2.98 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.58 (1H, br).

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ として、

計算値 : C, 61.97 ; H, 9.29 ; N, 5.16.

分析値 : C, 62.15 ; H, 9.42 ; N, 5.12.

[参考例 45] *trans*-4-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメタノール

N-tert-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチル (1.00 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (2 ml) の混合溶液に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (0.44 g) を加えて室温にて 24 時間攪拌した。反応液を、水を加えた後に減圧濃縮し、酢酸エチルと希塩酸を加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1 回目 ; ジクロロメタン～ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1, 2 回目 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で繰り返し精製して、無色結晶 (0.74 g, 82%) を得た。なお一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、無色結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.90-1.10 (4H, m) ;

1.30-1.60 (12H, m), 1.80-2.00 (4H, m),

2.98 (2H, m), 3.45 (2H, d, J = 6.4 Hz),

4.59 (1H, br).

元素分析 : C₁₃H₂₃NO₃として、

計算値 : C, 64.17 ; H, 10.35 ; N, 5.76.

分析値 : C, 64.31 ; H, 10.03 ; N, 5.74.

[参考例 46] *trans*-4-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボキサルデヒド

trans-4-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメタノール (0.20 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、ピリジニウムクロクロメイト (0.23 g) を加えて室温にて 3 時間攪拌後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で

精製して、標題化合物 (0.15 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00 (2H, m),

1.27 (2H, m), 1.40–1.60 (1H, m),

1.44 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.02 (2H, m),

2.18 (1H, m), 3.00 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$),

4.61 (1H, br), 9.62 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 242 ($M+H$) $^+$.

[参考例47] 1-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルメチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボキサルデヒド (0.13 g) をジクロロメタン (7 mL) に溶解し、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (0.24 g)、トリエチルアミン (7.8 μL)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (0.17 g) を加えてアルゴンガス雰囲気下室温にて11時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで希釈して有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製して、標題化合物 (0.29 g, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.70–0.90 (4H, m),

1.30–1.50 (2H, m), 1.42 (9H, s),

1.70–1.80 (4H, m), 2.09 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),

2.46 (4H, m), 2.92 (2H, m), 3.08 (4H, m),

4.53 (1H, br),

7.56 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.78 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$).

7. 80-8. 00 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 536 [(M+H)⁺, C₂₇³⁵],

538 [(M+H)⁺, C₂₇³⁷].

[参考例48] 1-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例11、参考例12と同様の反応により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 80-1. 00 (2H, m),

1. 40-1. 60 (3H, m), 1. 42 (9H, s),

1. 60-1. 70 (2H, m), 1. 70-1. 90 (2H, m),

2. 30 (1H, m), 2. 95 (2H, m), 3. 07 (4H, m),

3. 58 (2H, br), 3. 70 (2H, br), 4. 57 (1H, m),

7. 58 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz),

7. 75 (1H, dd, J=8. 8, 1. 5Hz),

7. 90-8. 00 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FD) m/z : 549 (M⁺, C₂₇³⁵),

551 (M⁺, C₂₇³⁷).

[参考例49] N-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシン ベンジル エステル

参考例11、参考例12と同様の反応により、N-tert-ブトキシカルボニルトラネキサム酸メチルおよびグリシン ベンジル エステルを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 96 (2H, m),

1. 44 (9H, s), 1. 40-1. 60 (3H, m),

1. 80-1. 90 (2H, m), 1. 90-2. 00 (2H, m),

2. 10 (1H, m), 2. 98 (2H, m),

4. 08 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 4. 57 (1H, br),
 5. 19 (2H, s), 5. 97 (1H, m),
 7. 30–7. 40 (5H, m).

元素分析: $C_{22}H_{32}N_2O_5$ として、

計算値: C, 65. 32; H, 7. 97; N, 6. 93.

分析値: C, 65. 05; H, 7. 89; N, 7. 16.

[参考例50] 1-[N-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

N-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシン ベンジル エステル (0. 22 g) をテトラヒドロフラン (11 ml) に懸濁させ、10%パラジウム炭素 (約50%水分含有, 50 mg) を加えて、室温にて14時間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残さを用いて参考例12と同様の反応により、標題化合物 (0. 32 g, 98%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0. 80–1. 00 (2H, m),

1. 30–1. 50 (3H, m), 1. 43 (9H, s),

1. 80–2. 00 (4H, m), 2. 06 (1H, m),

2. 95 (2H, m), 3. 10–3. 20 (4H, m),

3. 52 (2H, m), 3. 74 (2H, m),

3. 94 (2H, d, $J=4.4$ Hz), 4. 54 (1H, m),

6. 40 (1H, m),

7. 59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 74 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),

7. 80–8. 00 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 607 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$],

609 [(M+H)⁺, C₂₇].

[参考例51] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

室温でホモピペラジン(5g)をテトラヒドロフラン(100mℓ)に溶解し、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシミノ)-2-フェニルアセトニトリル(12.3g)をゆっくり加え3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10~20%メタノール-ジクロロメタン)にて精製して、エタノール性1規定塩酸を加えて、溶媒を溜去してエーテルを加えて固化させ、粉末(7.46g)を得た。これを用いて、参考例1と同様の反応により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00 (2H, br s),

3.10-3.30 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m),

3.55-3.65 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.8Hz),

7.89 (1H, d, J=8.3Hz),

8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.28 (2H, m),

8.56 (1H, s), 9.29 (2H, br s).

MS (FAB) m/z: 325 (M+H)⁺.

元素分析: C₁₅H₁₇ClN₂O₂S・HClとして、

計算値: C, 49.89; H, 5.02; N, 7.75;

Cl, 19.63.

分析値: C, 49.94; H, 5.05; N, 7.47;

Cl, 19.65.

[参考例52] 1-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン

参考例48と同様の反応により、N-tert-ブトキシカルボニルトラネキ

サム酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモビペラジン 塩酸塩を用いて、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80-1.00 (2H, m),
1.40-1.60 (3H, m), 1.43 (9H, s),
1.60-1.90 (4H, m), 1.90-2.10 (2H, m),
2.30-2.40 (1H, m), 2.97 (2H, m),
3.30-3.50 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m),
4.64 (1H, br), 7.50-7.60 (1H, m),
7.70-7.80 (1H, m), 7.80-8.00 (3H, m),
8.33 and 8.35 (1H, each s).

MS (FAB) m/z : 564 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],
566 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

[参考例53] 4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル

参考例44と同様に、4-アミノメチル安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),
3.91 (3H, s), 4.37 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),
4.92 (1H, br), 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.00 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ として、

計算値: C, 63.38; H, 7.22; N, 5.28.

分析値: C, 63.20; H, 7.02; N, 5.58.

[参考例54] 1-[4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ビペラジン

参考例 48 と同様に、4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s),
3.00–3.30 (4H, br), 3.40–4.00 (4H, br),
4.31 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.90 (1H, br),
7.27 (4H, m), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),
7.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$); 7.90–8.00 (3H, m),
8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 544 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$],
546 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$].

[参考例 55] 3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチル

3-メチル安息香酸メチル (1.00 g) を四塩化炭素 (10 mL) に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド (1.22 g)、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル (触媒量) を加えて、水銀灯照射下 1 時間加熱還流した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=20:1) で精製して、無色油状物 (1.34 g) を得た。

得られた無色油状物 (0.62 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (0.38 g) を加えて室温にて 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチルで希釈し、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (0.75 g) を加えて外温約 50°C にて 5 時間攪拌した。この反応液に約 28% アンモニア水 (7 mL) を加えてさらに 2 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮してエーテルで抽出し、希塩酸を加えて酸性として水層を分取した。これに希水酸化ナトリウム水溶液を加えてア

ルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをジクロロメタン (7 ml) に溶解し、氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネイト (0.45 g) を加えて室温にて3日間攪拌した後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) で精製して、標題化合物 (0.29 g, 35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s),
3.91 (3H, s), 4.36 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),
4.97 (1H, br), 7.40 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$),
7.49 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.90–8.00 (2H, m).
MS (FAB) m/z : 266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例56] 4-シアノメチル安息香酸メチル

4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (1.00 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解して、トリエチルアミン (0.9 ml) を加えたのち、氷冷下メタンスルホンクロライド (0.70 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 5 ml) を加えた。室温にて1.5時間攪拌後、反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをアセトニトリル (12 ml) に溶解し、シアン化カリウム (0.80 g)、18-クラウン-6 (0.16 g) を加えて室温にて40時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタンで希釈して水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、無色結晶 (0.91 g, 86%) を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.82 (2H, s),
3.93 (3H, s), 7.42 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.06 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$).

元素分析: $C_{10}H_9NO_2$ として、

計算値: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00.

分析値: C, 68.39; H, 5.29; N, 8.08.

[参考例57] 4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]安息香酸メチル

4-シアノメチル安息香酸メチル (0.20 g) をメタノール (15 ml)、クロロホルム (0.4 ml) の混合溶液に溶解し、二酸化白金 (33 mg) を加えて室温にて3時間3気圧下接触還元を行った。触媒をセライト濾過により除去して溶媒を減圧留去した。得られた残さをジクロロメタン (5 ml) に懸濁させ、トリエチルアミン (160 μ l) を加え、氷冷下ジ-tert-ブチルジカーボネイト (0.29 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 2 ml) を加えて室温にて13時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1~5:1) で精製して、標題化合物 (0.28 g, 88%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.43 (9H, s),

2.86 (2H, t, $J=6.8$ Hz), 3.39 (2H, m),

3.91 (3H, s), 4.53 (1H, br);

7.27 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.98 (2H, d, $J=8.3$ Hz).

元素分析: $C_{15}H_{21}NO_4$ として、

計算値: C, 64.50; H, 7.58; N, 5.01.

分析値: C, 64.43; H, 7.35; N, 4.97.

[参考例58] 1-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 48 と同様に、4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]安息香酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.42 (9H, s),
 2.79 (2H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 3.10 (4H, br),
 3.35 (2H, m), 3.40-4.00 (4H, br),
 4.50 (1H, br), 7.18 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7.24 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 558 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$],
 560 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$].

[参考例 59] (2RS)-2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

参考例 55 と同様の反応により、(2RS)-6-メトキシカルボニル-2-トルエンスルホニルオキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.60 (1H, m),
 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m),
 2.50 (1H, dd, $J=17.1, 10.7\text{ Hz}$),
 2.70-3.00 (3H, m), 3.10-3.30 (2H, m),
 3.89 (3H, s), 4.68 (1H, br),
 7.12 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.70-7.80 (2H, m).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ として、

計算値: C, 67.69; H, 7.89; N, 4.39.

分析値: C, 67.78; H, 7.61; N, 4.12.

[参考例60] 1-[[(6RS) -6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例48と同様の反応により、(2RS) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を用いて標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.30-1.60 (1H, m),

1.45 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m),

2.43 (1H, dd, J=16.6, 10.7 Hz),

2.70-2.90 (3H, m), 3.00-3.20 (6H, m),

3.50-3.90 (4H, br), 4.69 (1H, br),

6.90-7.10 (3H, m),

7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

7.75 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 598 [(M+H)⁺, C₂₅],

600 [(M+H)⁺, C₂₇].

[参考例61] (2RS) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -6-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2RS) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.47 g) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、外温-78°Cにて水素化ジイソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液, 3.6 mL) を滴下して、そのままの温度で90分間攪拌した。反応液にメタノールを加えて室温まで昇温し、不溶物

をセライト濾過により濾去して濾液を減圧濃縮した。ジクロロメタンで希釈後、水洗して無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製して無色結晶（0.31g, 72%）を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して無色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40–1.60 (1H, m),
1.46 (9H, s), 1.60–1.70 (1H, m),
1.90–2.00 (2H, m),
2.45 (1H, dd, $J=16.6, 10.7\text{ Hz}$),
2.70–2.90 (3H, m), 3.10–3.30 (2H, m),
4.62 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.67 (1H, br),
7.00–7.20 (3H, m).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ として、

計算値: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値: C, 70.21; H, 8.49; N, 4.75.

[参考例62] 1-[[(6RS) -6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン。

(2RS) -2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) -6-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンを原料として、参考例46、参考例47と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30–1.50 (1H, m),
1.44 (9H, s), 1.80–2.00 (2H, m),
2.40 (1H, m), 2.51 (4H, br),
2.60–2.90 (3H, m), 3.09 (6H, br),
3.39 (2H, s), 4.67 (1H, br),

6. 90-7. 00 (3H, m), 7. 56 (1H, d, $J=8. 8 \text{ Hz}$),
 7. 77 (1H, d, $J=8. 8 \text{ Hz}$), 7. 80-8. 00 (3H, m),
 8. 28 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 584 [(M+H)⁺, C₁₇¹⁵],

586 [(M+H)⁺, C₁₇¹⁷].

【参考例 6 3】 (2RS) - 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 6 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン

(2RS) - 2 - ヒドロキシメチル - 6 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (1. 71 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、氷冷下イミダゾール (0. 81 g)、tert-ブチルジメチルシリルクロライド (1. 81 g) を加えて室温にて 14 時間攪拌した。反応液にメタノールを加えたのち、減圧濃縮して酢酸エチルで希釈した。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 1) で精製して、薄黄色固体 (2. 020 g, 85%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 06 (6H, s),

0. 91 (9H, s), 1. 40-1. 60 (1H, m),

1. 90-2. 10 (2H, m),

2. 53 (1H, dd, $J=17. 1, 10. 3 \text{ Hz}$),

2. 80-3. 00 (3H, m), 3. 58 (2H, d, $J=5. 9 \text{ Hz}$),

3. 89 (3H, s), 7. 14 (1H, d, $J=7. 8 \text{ Hz}$),

7. 70-7. 80 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 335 (M+H)⁺.

【参考例 6 4】 (2RS) - 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 6 - ヒドロキシメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン

参考例 6 1 と同様に、(2RS) - 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオ

キシメチル) - 6 - メトキシカルボニル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.07 (6H, s),
0.91 (9H, s), 1.30 - 1.50 (1H, m),
1.50 - 1.60 (1H, m), 1.90 - 2.10 (2H, m),
2.48 (1H, m), 2.70 - 2.90 (3H, m),
3.58 (2H, m), 4.62 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),
7.09 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 307 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 65] (2RS) - 6 - (N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル) - 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン

(2RS) - 2 - (tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル) - 6 - ヒドロキシメチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン (1.00 g) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.5 ml) を加えて氷冷した。メタンスルホンクロライド (0.39 g) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 1 ml) を加え、室温にて 9 時間攪拌し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さを用い、参考例 59 と同様に、標題化合物 (1.10 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.06 (6H, s),
0.91 (9H, s), 1.40 - 1.60 (1H, m),
1.46 (9H, s), 1.90 - 2.00 (2H, m),
2.45 (1H, m), 2.70 - 2.90 (3H, m),
3.57 (2H, m), 4.24 (2H, m), 4.76 (1H, br),
7.00 - 7.10 (3H, m).

MS (FAB) m/z : 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例66] (2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (1.09 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、テトラブチルアンモニウム フルオライド (1.0 M テトラヒドロフラン溶液、4.0 ml) を加えて室温にて2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、ジクロロメタンで希釈して水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 ~ 2:1) で精製し、無色固体 (0.77 g, 98%) を得た。一部をヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、無色結晶を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40-1.60 (2H, m),
1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m),
2.48 (1H, dd, $J=16.6, 10.7\text{ Hz}$),
2.70-3.00 (3H, m), 3.6-3.7 (2H, m),
4.24 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.78 (1H, br),
7.00-7.10 (3H, m).

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ として、

計算値: C, 70.07; H, 8.65; N, 4.81.

分析値: C, 70.02; H, 8.61; N, 4.46.

[参考例67] 1-[[(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (0.17 g) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、N-メチルモルホリン N-オキシド

(0.13 g)、モレキュラー シーズ 4A (活性化粉末, 0.18 g) を加え、氷冷下四酸化ルテニウム テトラプロピルアンモニウム塩 (10 mg) を加えて室温にて1時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて不溶物をセライト濾過により除去し、濾液を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製してアルデヒド体を得、これを用いて、参考例47と同様の反応により、標題化合物 (0.14 g, 41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20–1.40 (1H, m),

1.44 (9H, s), 1.80–2.00 (2H, m),

2.20–2.40 (3H, m), 2.50–2.60 (4H, m),

2.60–2.80 (3H, m), 3.11 (4H, m),

4.20 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$), 4.79 (1H, br),

6.94 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),

7.79 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),

7.90–8.00 (3H, m), 8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 584 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}$],

586 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{37}$].

[参考例68] 1-[[[(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-2-ヒドロキシメチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン (0.21 g) を四塩化炭素 (2 ml)、アセトニトリル (2 ml)、水 (3 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (0.48 g)、ルテニウム トリクロライド 水和物 (4 mg) を加えて、90分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、有機層を分取して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さにエーテルを加えて、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られたカルボン酸

体を用いて、参考例 12 と同様の反応により、標題化合物 (0.11g, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s),
1.70–2.00 (2H, m), 2.60–2.90 (4H, m),
2.95 (1H, m), 3.11 (4H, m), 3.64 (2H, m),
3.76 (2H, m), 4.22 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),
4.82 (1H, br), 6.90–7.10 (3H, m),
7.59 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90–8.00 (3H, m),
8.31 (1H, s).

MS (FD) m/z : 597 (M^+ , $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_4$),
599 (M^+ , $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_4$).

【参考例 69】 2-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレン

参考例 65 と同様の反応により、2-ヒドロキシメチル-7-メトキシカルボニルナフタレン (1.01g) 原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s),
3.98 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),
4.99 (1H, br), 7.53 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.80–7.90 (3H, m),
8.04 (1H, dd, $J=8.3, 1.0\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ として、

計算値: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44.

分析値: C, 68.54; H, 6.70; N, 4.46.

【参考例 70】 1-[[7-(*N*-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2

－イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 48 と同様に、2－(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)－7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s),

3.12 (4H, br), 3.50-4.00 (4H, br),

4.45 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 5.01 (1H, br),

7.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

7.45 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.50-7.60 (1H, m),

7.66 (1H, s), 7.70-7.80 (4H, m),

7.90-8.00 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 594 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4$],

596 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4$].

[参考例 71] 1-[[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-7-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、参考例 61、参考例 67 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),

2.50-2.70 (4H, m), 3.10 (4H, br),

3.61 (2H, s), 4.44 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),

4.92 (1H, br), 7.30-7.40 (2H, m),

7.50-7.70 (3H, m), 7.70-7.90 (3H, m),

7.90-8.00 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 580 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4$],

582 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_4$].

[参考例 7 2] 2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレン

2, 6-ナフタレンジカルボン酸ジメチルを原料として、参考例 4 5、参考例 6 5 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 48 (9H, s),
3. 98 (3H, s), 4. 50 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$),
4. 99 (1H, br), 7. 47 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7. 75 (1H, s), 7. 84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7. 92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8. 06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8. 58 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ として、

計算値: C, 68. 55; H, 6. 71; N, 4. 44.

分析値: C, 68. 93; H, 6. 70; N, 4. 29.

[参考例 7 3] 4-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1. 01 g)、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノール (1. 36 g)、トリフェニルホスフィン (1. 73 g) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解した。この溶液に、氷冷下、40%アゾジカルボン酸ジエチル トルエン溶液 (2. 87 ml) を滴下し、室温にて20時間攪拌した。反応液に酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液を加えて有機層を分取し、さらに、10%炭酸カリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2: 1) で精製し、標題化合物 (1. 60 g, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (9H, s),
2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 40-3. 70 (4H, m),

3. 89 (3H, s), 4. 96 (1H, br s),
6. 88 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 90-8. 00 (2H, m).

[参考例 74] 4-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例 11 と同様の反応により、4-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ: 1. 45 and

1. 47 (9H, each s), 2. 10-2. 20 (2H, m),
3. 40-3. 70 (4H, m), 5. 00-5. 10 (1H, m),
6. 98 (2H, d, J=8. 8 Hz),
7. 97 (2H, d, J=8. 8 Hz).

[参考例 75] 1-[4-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 46 (9H, s),
2. 00-2. 20 (2H, m), 3. 00-3. 20 (4H, m),
3. 40-3. 80 (8H, m), 4. 88 (1H, br s),
6. 82 (2H, d, J=8. 3 Hz), 7. 20-7. 30 (2H, m),
7. 60 (1H, dd, J=8. 7, 1. 9 Hz),
7. 76 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7 Hz),
7. 90-7. 95 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

元素分析: $C_{30}H_{33}ClN_3O_5S$ として、

計算値: C, 60.04; H, 5.71; N, 7.00.

分析値: C, 60.05; H, 5.69; N, 6.80.

[参考例76] 3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

参考例73と同様に、3-ヒドロキシ安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.45 and

1.47 (9H, each s), 2.05-2.25 (2H, m),

3.40-3.70 (4H, m), 3.92 (3H, s),

4.96 (1H, br s), 7.07 (1H, d, $J=7.8$ Hz),

7.30-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=2.0$ Hz),

7.65 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 322 ($M+H$) $^+$.

[参考例77] 3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例74と同様に、3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標的化合物を得た。

1H -NMR (CD_3OD) δ : 1.45 and

1.47 (9H, each s), 2.05-2.25 (2H, m),

3.35-3.65 (4H, m), 5.04 (1H, br s),

7.05-7.15 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m),

7.53 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=7.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 308 ($M+H$) $^+$.

[参考例78] 1-[3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-

2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 75 と同様に、3-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 and

1.46 (9H, each s), 2.00-2.20 (2H, m),

2.95-3.25 (4H, m), 3.40-3.90 (8H, m),

4.84 (1H, br s), 6.80-6.90 (3H, m),

7.20-7.30 (1H, m),

7.60 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz),

7.76 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz),

7.90-7.95 (3H, m), 8.30-8.35 (1H, m).

MS (FAB) m/z: 600 [(M+H)⁺, C₂₇³⁵],

602 [(M+H)⁺, C₂₇³⁷].

[参考例 79] 4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

参考例 73 と同様に、4-ヒドロキシ安息香酸メチル、(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノールを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s),

2.05-2.25 (2H, m), 3.4-3.7 (4H, m),

3.89 (3H, s), 4.96 (1H, br s),

6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.90-8.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z: 322 (M+H)⁺.

[参考例 80] 4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例 74 と同様に、4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 1.47 and

1.48 (9H, each s), 2.10–2.25 (2H, m),

3.40–3.70 (4H, m), 4.98 (1H, br s),

6.91 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.00–8.10 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 308 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例81] 1-[4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例75と同様に、4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s),

2.00–2.20 (2H, m), 3.00–3.20 (4H, m),

3.40–3.80 (8H, m), 4.89 (1H, br s),

6.82 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.20–7.30 (2H, m),

7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.74 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$),

7.90–7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 600 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C_{25}],

602 [$(\text{M}+\text{H})^+$, C_{27}].

[参考例82] 3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチル

参考例73と同様に、3-ヒドロキシ安息香酸メチル、(3S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジノールを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),

2.05–2.25 (2H, m), 3.40–3.70 (4H, m),

3. 92 (3H, s), 4. 95 (1H, br s),
7. 07 (1H, d, J=7. 8 Hz), 7. 30-7. 40 (1H, m),
7. 50-7. 55 (1H, m), 7. 60-7. 70 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 322 (M+H)⁺.

[参考例83] 3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸

参考例74と同様に、3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸メチルを原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1. 48 (9H, s),
2. 05-2. 25 (2H, m), 3. 45-3. 70 (4H, m),
4. 97 (1H, br s), 7. 10-7. 15 (1H, m),
7. 35-7. 45 (1H, m), 7. 58 (1H, s),
7. 70-7. 75 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 308 (M+H)⁺.

[参考例84] 1-[3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル] -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例75と同様に、3-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ピロリジニル] オキシ] 安息香酸を原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 45 and
1. 46 (9H, each s), 2. 00-2. 20 (2H, m),
2. 95-3. 25 (4H, m), 3. 40-3. 90 (8H, m),
4. 84 (1H, br s), 6. 80-6. 90 (3H, m),
7. 20-7. 30 (1H, m),
7. 60 (1H, dd, J=8. 5, 1. 7 Hz),
7. 76 (1H, dd, J=8. 5, 2. 0 Hz),

7. 90 - 7. 95 (3H, m), 8. 30 - 8. 35 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 600 [(M+H)⁺, C₁₂³⁵],

602 [(M+H)⁺, C₁₂³⁷].

[参考例 85] 4-(2-アミノ-5-ピリミジル)安息香酸

参考例 2 と同様の反応により、2-アミノ-5-ブロモピリミジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

7. 81 (2H, d, J=8. 8 Hz),

8. 00 (2H, d, J=8. 8 Hz), 8. 84 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 216 (M+H)⁺.

[参考例 86] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(メトキシカルボニル)メチレン]ピペリジン

ジメチルホスホ酢酸メチル (1. 8 mℓ) をテトラヒドロフラン (40 mℓ) に溶解し、氷冷下、6.0%油性水素化ナトリウム (450 mg) を加えてそのまま攪拌した。1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2. 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (テトラヒドロフラン 10 mℓ) を加えて室温にて30分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸を加えた。有機層を分取して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=6:1) で精製し、標題化合物 (2. 35 g, 92%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 47 (9H, s),

2. 28 (2H, t, J=5. 9 Hz),

2. 94 (2H, t, J=5. 9 Hz),

3. 48 (2H, t, J=5. 9 Hz),

3. 50 (2H, t, J=5. 9 Hz), 3. 70 (3H, s),

5. 72 (1H, s).

元素分析: $C_{13}H_{21}NO_4$ として、

計算値: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49.

分析値: C, 61.14; H, 8.34; N, 5.20.

[参考例87] (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸メチル

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[(メトキシカルボニル)メチレン]ピペリジン(875mg)をエタノール(10mℓ)に溶解し、10%パラジウム炭素(約50%水分含有, 730mg)を加えて、室温にて3日間常圧接触還元を行った。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去して、標題化合物(871mg, 99%)を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.16 (2H, m),

1.45 (9H, s), 1.65 (2H, m), 1.93 (1H, m),

2.25 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 2.72 (2H, br),

3.68 (3H, s), 4.08 (2H, br).

MS (FAB) m/z : 258 (M+H)⁺.

[参考例88] (1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸

参考例11と同様に、(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸メチルを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1.18 (2H, m),

1.45 (9H, s), 1.73 (2H, m), 1.94 (1H, m),

2.29 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 2.72 (2H, m),

4.10 (2H, br).

MS (EI) m/z : 243 M⁺.

[参考例89] 1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イ

ル) アセチル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) 酢酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05 (2H, m),
1.43 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.91 (1H, m),
2.14 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.66 (2H, m),
3.07 (4H, br s), 3.56 (2H, br s),
3.67 (2H, br s), 4.02 (2H, br),
7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.92 (1H, s),
8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 536 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$],

538 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_4$].

[参考例 90] 3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル) プロピオン酸

1-tert-ブトキシカルボニルイソニペコチン酸エチルを原料として、参考例 61 と同様の反応により、アルデヒド体を得た後、参考例 86、参考例 87、参考例 88 と同様にして、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10 (2H, m),
1.41 (1H, m), 1.45 (9H, s),
1.60 (2H, q, $J=7.8\text{ Hz}$), 1.66 (2H, m),
2.39 (2H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 2.67 (2H, m),

4. 09 (2H, br).

MS (FAB) m/z : 258 (M+H)⁺.

[参考例91] 1-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン] - 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホン] ピペラジン

参考例12と同様の反応により、3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホン] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 04 (2H, m),

1. 35 (1H, m), 1. 44 (9H, s),

1. 47 (2H, q, J=7. 8 Hz), 1. 57 (2H, m),

2. 24 (2H, t, J=7. 8 Hz), 2. 61 (2H, m),

3. 07 (4H, br s), 3. 5 (2H, br s),

3. 71 (2H, br s), 4. 04 (2H, br),

7. 58 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz),

7. 75 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz),

7. 90 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 91 (1H, s),

7. 92 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 550 [(M+H)⁺, C₂₅],

552 [(M+H)⁺, C₂₇].

[参考例92] (E)-3-(4-ピリジル)アクリル酸

イソニコチンアルデヒドを原料として、参考例86、参考例88と同様に、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

6. 79 (1H, d, J=16. 6 Hz),

7. 56 (1H, d, J=16. 6 Hz).

7. 66 (2H, d, $J=5.9$ Hz),

8. 62 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 12. 72 (1H, br s).

MS (EI) m/z : 149 M^+ .

[参考例 9 3] 1-メトキシカルボニル-3-ピロリン

3-ピロリン (1. 1 mL) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下トリエチルアミン (2. 6 mL)、クロロギ酸メチル (1. 2 mL) を加えて、室温にて 17 時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 (0. 95 g, 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 73 (3H, s),

4. 00-4. 20 (4H, m), 5. 70-5. 90 (2H, m).

[参考例 9 4] 4-トリフルオロメタンスルホンオキシ安息香酸メチル

4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1. 99 g) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、氷冷下ピリジン (2. 4 mL)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (3. 0 mL) を加えた。室温で 6 時間攪拌後、さらにピリジン (1. 5 mL)、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1. 0 mL) を加えて 5 時間攪拌した。ジクロロメタン、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5% 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製して標題化合物 (3. 22 g, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 95 (3H, s),

7. 36 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8. 15 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

MS (FAB) m/z : 285 ($M+H$) $^+$.

[参考例 9 5] 4-(1-メトキシカルボニルピロリジン-3-イル) 安息香酸メチル

4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸メチル (1.05 g)、1-メトキシカルボニル-3-ピロリン (1.0 g)、塩化リチウム (0.51 g)、酢酸パラジウム (II) (53 mg)、トリ(2-フリル)ホスフィン (100 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2.8 mL) を加え、アルゴンガス雰囲気下、90°C で 11 時間、さらに 100°C で 7 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残さに、ジクロロメタンと水を加えて有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1 ~ 5:1) で精製した。これをメタノール (30 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約 50% 水分含有, 186 mg)、硝酸アンモニウム (197 mg) を加え、2 時間加熱還流した。触媒を濾去後、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル-トルエン) で精製し、標題化合物 (241 mg, 25%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.95–2.10 (1H, m), 2.25–2.35 (1H, m), 3.30–3.35 (4H, m), 3.55–3.75 (1H, m), 3.72 and 3.73 (3H, each s), 3.80–3.90 (1H, m), 3.91 (3H, s), 7.30 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$)

MS (FAB) m/z : 264 ($M+H$) $^+$

[参考例 96] 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸

4-(1-メトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸メチル (0.24 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、8 規定塩酸 (30 mL) を加えて 40 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去して得られた残さを N, N-ジメ

チルホルムアミド (30 ml) に溶解し、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (0.30 g) を加え、さらにジイソプロピルエチルアミン (0.40 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さを酢酸エチル、10%クエン酸水溶液に分配し、有機層を分取後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さをシルカゲルカラムカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~10%メタノール-ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (234 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.48 (9H, m),

1.90-2.00 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m),

3.20-3.90 (5H, m), 7.20-7.30 (2H, m),

8.00-8.10 (2H, m).

MS (EI) m/z : 291 M⁺.

[参考例97] 1-[4-[(3RS)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例12と同様の反応により、4-(1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.47 and

1.60 (9H, each s), 1.80-2.00 (1H, m),

2.10-2.20 (1H, m), 3.00-4.00 (13H, m),

7.10-7.30 (4H, m), 7.55-7.65 (1H, m),

7.70-7.80 (1H, m), 7.85-8.00 (3H, m),

8.30 (1H, s).

[参考例98] 5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩

参考例 44 と同様の反応により、5-ベンツイミダゾールカルボン酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.93 (3H, s),
7.96 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.40 (1H, s),
9.66 (1H, s).

元素分析: $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として、

計算値: C, 50.84; H, 4.27; N, 13.17;

Cl, 16.67.

分析値: C, 50.64; H, 4.22; N, 13.12;

Cl, 16.59.

[参考例 99] N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル
チル

参考例 22 と同様に、5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.75 (2H, s),
3.89 (1H, s), 6.49 (1/3H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.1-7.4 (16H, m),
7.61 (1/3H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),
7.78 (2/3H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.87 (2/3H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),
7.96 (1/3H, s), 8.02 (2/3H, s).

MS (FAB) m/z : 419 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例 100] チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム
塩

チアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸エチル (0.61g) をテ

トラヒドロフラン (12 ml) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加えて室温にて 30 分間攪拌したのち、不溶物を濾取した。精製は行わず、このまま次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ :

7.95 (1H, d, $J=5.9$ Hz),

8.57 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9.27 (1H, s).

[参考例 101] 1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 47 と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) δ : 1.47 (9H, s),

2.53-2.62 (4H, m), 2.72 (2H, br s),

3.10 (4H, br s), 3.59 (2H, s),

3.66 (2H, br s), 4.38 (2H, s),

6.54 (1H, s), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.87-7.94 (3H, m), 8.29 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 562 [(M+H) $^+$, C ℓ^{35}],

564 [(M+H) $^+$, C ℓ^{37}].

[参考例 102] 3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸

参考例 86、参考例 87、参考例 88 と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3,

2-c] ピリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),

2.70 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.76 (2H, br s),

3.09 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.70 (2H, s),

4.40 (2H, s), 6.51 (1H, s).

MS (FD) m/z : 311 M^+ .

[参考例103] (E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル) アクリル酸

参考例86、参考例88と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s),

2.85 (2H, br s), 3.73 (2H, br s),

4.47 (2H, s), 6.12 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$),

6.98 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=15.4\text{ Hz}$).

MS (FD) m/z : 309 M^+ .

[参考例104] 1-[(E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル) プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例12と同様の反応により、(E)-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル) アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),

2.80 (2H, br s), 3.12 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$),

3.46-3.86 (6H, m), 4.41 (2H, s),

6. 39 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 6. 83 (1H, s),
7. 55–7. 78 (3H, m), 7. 89–7. 92 (3H, m),
8. 30 (1H, s).

MS (FD) m/z : 601 (M^+ , C_{25}),
603 (M^+ , C_{27}).

[参考例105] 1-[3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸(445mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解させ、 -20°C でN-メチルモルホリン($170\mu\text{l}$)、クロロギ酸イソブチル($210\mu\text{l}$)を順次滴下した。 -20°C で10分間攪拌したのち、ジクロロメタン(10ml)に予め溶解させた1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩(607mg)を加えた。 -20°C で10分間攪拌したのち反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解させ、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)で精製し、標題化合物(625mg, 72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 47 (9H, s),
2. 53 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2. 68 (2H, br s),
2. 99–3. 10 (6H, m), 3. 51–3. 55 (2H, m),
3. 64 (2H, br s), 3. 72–3. 77 (2H, m),
4. 34 (2H, s), 6. 43 (1H, s),
7. 59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz).

7. 74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 88–7. 94 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 604 [(M+H)⁺, C₁₇³⁵],

606 [(M+H)⁺, C₁₇³⁷].

[参考例106] 3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロパナール

参考例102で得た、3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピオン酸エチル(1. 68 g)をジクロロメタン(100 ml)に溶解させ、-78℃で10分攪拌したのち、水素化ジイソブチルアルミニウム(0. 98 Mヘキサン溶液, 7. 50 ml)をゆっくり滴下した。-78℃で10分攪拌したのち、メタノール(50 ml)を加え室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮し残さにジクロロメタンと飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、セライト濾過した。濾液から有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、標題化合物(935 mg, 55%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9H, s),

2. 76 (2H, br s), 2. 81 (2H, t, $J=7.3$ Hz),

3. 09 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3. 69 (2H, br s),

4. 39 (2H, s), 6. 49 (1H, s), 9. 81 (1H, s).

MS (FD) m/z : 295 M⁺.

[参考例107] 1-[3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロピル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例47と同様の反応により、3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)プロ

パナール、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),

1.69-1.79 (2H, m), 2.36 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),

2.49-2.54 (4H, m), 2.65-2.75 (4H, m),

3.10 (4H, br s), 3.67 (2H, br s),

4.37 (2H, s), 6.39 (1H, s);

7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.78 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

$\text{MS (FD)} m/z$: 589 (M^+ , $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$),

591 (M^+ , $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$).

[参考例108] 2-アミノメチル-5-tert-ブトキシカルボニル-4,

5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン

5-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチル-4, 5, 6, 7-

テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (2.10 g) をテトラヒドロフ

ラン (100 ml) に溶解させ、トリフェニルホスフィン (2.66 g)、

フタルイミド (1.15 g) を加えたのちアゾジカルボン酸ジエチル (1.28

ml) を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さをシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) で精製し、

無色固体を得た。このものをエタノール (40 ml) に溶解させ、ヒドラジン水

和物 (0.39 ml) を加え5時間加熱還流させた。析出した固体を濾去したの

ち、濾液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロ

ロメタン~ジクロロメタン:メタノール=25:1) により精製し、標題化合物

(448 mg, 21%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.42 (9H, s),

2. 72 (2H, m), 3. 60 (2H, m), 3. 80 (2H, s),
4. 32 (2H, s), 6. 64 (1H, s).

MS (FD) m/z : 268 M^+ .

[参考例109] 1-[N-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

5-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン (150mg) をテトラヒドロフラン (100ml) に溶解し、氷冷下、カルボニルジイミダゾール (136mg) を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を減圧下濃縮し、残さをトルエン (50ml) に溶解させた。氷冷下でトリエチルアミン (0.23ml)、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (356mg) を加えて室温で1晩攪拌させた。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 ~ 1:1) で精製し、標題化合物 (303mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 46 (9H, s),
2. 70 (2H, br s), 3. 07 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$),
3. 48 (4H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 3. 66 (2H, br s),
4. 36 (2H, br s), 4. 39 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$),
4. 69 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 6. 58 (1H, s),
7. 58 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$),
7. 74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$),
7. 87-7. 93 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FD) m/z : 604 (M^+ , C_{25}).

606 (M^+ , $C\ell^{37}$).

[参考例110] 1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例12と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s),

2.79 (2H, br s), 3.12 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

3.68 (2H, br s), 3.84 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

4.42 (2H, br s), 6.91 (1H, s),

7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.90-7.97 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FD) m/z : 575 (M^+ , $C\ell^{35}$),

577 (M^+ , $C\ell^{37}$).

[参考例111] 1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン

参考例12と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-エトキシカルボニルピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.3$ Hz),

1. 47 (9H, s), 2. 35-2. 46 (1H, m),
2. 55-2. 64 (1H, m), 2. 80 (2H, br s),
3. 15-3. 20 (1H, m), 3. 69 (2H, br s),
3. 75-3. 85 (1H, m), 4. 12 (2H, q, $J=7.3$ Hz),
4. 20-4. 36 (2H, m), 4. 39-4. 48 (3H, m),
6. 96 (1H, s), 7. 59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7. 75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7. 88-7. 94 (3H, m), 8. 32 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 648 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₅],

650 [(M+H)⁺, C₂₇H₃₇].

[参考例112] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (195mg)、トリエチルアミン (0.2ml)、酢酸ナトリウム (118mg) をエタノールに懸濁させ、臭化シアン (11.4mg) を加えて室温で2時間攪拌させた。反応液を減圧濃縮して得られた残さにジクロロメタンを加えて水洗した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (51mg, 28%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.93-2.98 (2H, m),

3.11-3.14 (4H, m), 3.49-3.55 (2H, m),

3.81-3.84 (4H, m), 4.29 (2H, s),

6.89 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 90-7. 94 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 501 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₅],

503 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₇].

[参考例 113] 1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸 (283 mg) をベンゼン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0. 14 ml)、アジ化ジフェニルホスホリル (0. 21 g) を加え 2 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (347 mg)、トリエチルアミン (0. 28 ml) を加え一晩加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち、ジクロロメタンおよび 3 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え有機層を抽出した。抽出した有機層を 0. 5 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1) により精製し、標題化合物 (284 mg, 48%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1. 45 (9H, s),

2. 65 (2H, br s), 3. 10 (4H, t, J=4. 9 Hz),

3. 57 (4H, t, J=4. 9 Hz), 3. 64 (2H, br s),

4. 27 (2H, s), 6. 15 (1H, br s),

7. 58 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz),

7. 73 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz),

7. 87-7. 93 (3H, m), 8. 28 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 591 [(M+H)⁺, C₂₈H₂₅],

593 [(M+H)⁺, C₂₇].

[参考例114] 1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)-N-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン(147mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mℓ)に溶解させ、60%油性水素化ナトリウム(22mg)を加えて室温で30分攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.023mℓ)を加えて室温で90分攪拌後、反応液を減圧濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製し、標題化合物(4.3mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s),

2.63 (2H, br s), 3.01 (4H, t, J=4.9Hz),

3.13 (3H, s), 3.40 (4H, t, J=4.9Hz),

3.67 (2H, br s), 4.31 (2H, s),

6.21 (1H, br s),

7.58 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),

7.72 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),

7.88-7.95 (3H, m), 8.27 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 605 [(M+H)⁺, C₂₅],

607 [(M+H)⁺, C₂₇].

[参考例115] 1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7

ーテトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4
- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例 12 と同様に、6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸、1-[(6-
クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),
2.84 (2H, br s), 3.19 (4H, br),
3.72 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.87 (2H, br s),
4.54 (2H, s), 4.63 (2H, br s),
7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.87-7.94 (3H, m), 8.30 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 577 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$],
579 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$].

[参考例 116] 1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-
テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4
- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 2-エトキシカルボニ
ルピペラジン

6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ
[5, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 (742 mg)、1-[(6-クロロ
ナフタレン-2-イル) スルホニル] - 3-エトキシカルボニルピペラジン 塩
酸塩 (1.00 g)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス (ピロリ
ジノ) ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェイト (PyBOP (商品名))
(1.50 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解させ、トリ
エチルアミン (0.40 mL) を加え室温で一晩攪拌させた。反応液を減圧下濃

縮し、残さに酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で洗浄したのち無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１）により精製し、標題化合物（５０５ｍｇ，３０％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24–1.37 (3H, m),

1.47 (9H, s), 2.45–2.60 (1H, m),

2.62–2.71 (1H, m), 2.75–2.90 (2H, m),

3.65–3.94 (3H, m), 4.19–4.31 (2H, m),

4.45–4.72 (4H, m), 5.35 (1/2H, br s),

5.71–5.77 (1/2H, m), 6.72 (1H, br s),

7.58 (1H, dd, $J=8, 8, 2.0\text{Hz}$),

7.77 (1H, dd, $J=8, 8, 2.0\text{Hz}$),

7.88–7.92 (3H, m), 8.33 (1H, s)

MS (FAB) m/z : 649 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}$],

651 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{37}$].

[参考例 117] 1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジン(487mg)をテトラヒドロフラン(5mℓ)に溶解し、メタノール(5mℓ)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3mℓ)を加えて室温で4時間攪拌した。1規定塩酸を加えて、pH 1~2に調製したのち、酢酸エチルを加えて有機層を分取した。無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧留去して得られ

た残さをテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、 -20°C で N-メチルモルホリン (0.09 ml)、クロロギ酸イソブチル (0.11 ml) を滴下した。 -20°C で 10 分間攪拌したのち、アンモニア-ジクロロメタン溶液 (0.50 ml) を加えた -20°C で 10 分間攪拌したのち、エタノール性 1 規定塩酸 (10 ml) を加えて反応液を室温まで昇温した。反応液を減圧下濃縮したのち、残さをジクロロエタンに溶解して 1 規定塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (3.17 mg, 68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.41 (9H, s),

2.39–2.86 (4H, m), 3.60–3.80 (4H, m),

4.25–4.34 (1H, m), 4.36–4.44 (1/2H, m),

4.62 (2H, br s), 4.97 (1/2H, br s),

5.44–5.52 (1/2H, m), 6.19 (1/2H, br s),

7.30–7.39 (1H, m), 7.63–7.85 (3H, m),

8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20–8.29 (2H, m),

8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 620 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}$]

622 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{37}$].

[参考例 118] 1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様に、6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボン酸、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),
2.87 (2H, br s), 3.31 (4H, m),
3.75 (2H, br s), 3.90 (2H, br s),
4.57 (2H, br s), 4.68 (2H, s),
6.64 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$),
7.28–7.35 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 553 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}$],
555 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{37}$].

[参考例119] (3S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン

参考例59と同様の反応により、(3R)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシピロリジン (1.50 g) を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s),
1.98–2.11 (2H, m), 2.95–3.10 (1H, m),
3.26–3.60 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 187 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

[参考例120] (3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン トリフルオロ酢酸塩

参考例1と同様の反応により、(3S)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.69–1.80 (1H, m),
1.88–1.99 (1H, m), 2.95–3.28 (4H, m),
3.75–3.84 (1H, m), 7.71 (1H, m),
7.91 (1H, m), 8.10–8.30 (4H, m),
8.53 (1H, s), 8.91 (1H, br s).

9. 06 (1H, br s).

[参考例121] (3S)-1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン

参考例47と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン、(3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (9H, s),

1. 52-1. 63 (1H, m), 2. 03-2. 12 (1H, m),

2. 19-2. 27 (1H, m), 2. 35-2. 54 (2H, m),

2. 73-2. 85 (3H, m),

3. 59 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$),

3. 66 (1H, d, $J=13.9\text{Hz}$), 3. 70 (2H, br s),

3. 88-3. 95 (1H, m), 4. 39 (2H, s),

4. 99 (1/2H, s), 5. 02 (1/2H, s),

6. 49 (1H, s), 7. 55 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$),

7. 82-7. 90 (4H, m), 8. 40 (1H, s).

MS (FD) m/z : 561 (M^+ , $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$),

563 (M^+ , $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$).

[参考例122] (3S)-1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン

参考例12と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸、(3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン トリフル

オロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s),

1.80–2.08 (2H, m), 2.75 (2H, br s),

3.48–3.87 (6H, m), 3.88–4.05 (1H, m),

4.37 (2H, br s), 6.09 (1H, br s),

7.05–7.15 (1H, m),

7.55 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),

7.79–7.91 (4H, m), 8.41 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 576 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{35}$],

578 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{37}$].

[参考例123] (3S)–3–アミノ–1–[(6–クロロナフタレン–2–イル)スルホニル]ピロリジン

(3R)–1–tert–ブトキシカルボニル–3–メタンスルホニルオキシピロリジンをトリフルオロ酢酸に溶解したのち減圧下濃縮し、ジエチルエーテルを加えて上澄を除去した。得られた残さを用いて参考例1と同様の反応によりスルホンアミド体の粗生成物を得、参考例55と同様に、アジド化、還元反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38–1.53 (3H, m),

1.72–1.83 (1H, m), 2.81–2.89 (1H, m),

3.20–3.39 (4H, m),

7.69 (1H, dd, $J=8.8, 1.9\text{ Hz}$),

7.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8.12 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.21 (1H, s),

8.26 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.39 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 311 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}$],

313 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{27}$].

[参考例 124] (3S)-3-[[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジン

参考例 47 と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-2-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、(3S)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),

1.60-1.69 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m),

2.72 (2H, br s),

3.11 (1H, dd, $J=10.3, 4.4\text{ Hz}$),

3.30-3.46 (4H, m), 3.68 (2H, br s),

3.72 (2H, s), 4.36 (2H, s), 6.44 (1H, s),

7.56 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.86-7.91 (4H, m), 8.36 (1H, s).

MS (FD) m/z : 561 (M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$), 563

(M^+ , $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$).

[参考例 125] (3S)-3-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジン

参考例 12 と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸、(3S)-3-アミノ-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),

1. 90-2. 00 (1H, m), 2. 11-2. 22 (1H, m),
 2. 80 (2H, br s), 3. 32-3. 42 (1H, m),
 3. 44-3. 57 (3H, m), 3. 71 (2H, br s),
 4. 38 (2H, d, J=1. 5 Hz), 4. 40-4. 49 (1H, m),
 5. 80-5. 87 (1H, m), 6. 96 (1H, s),
 7. 54 (1H, dd, J=8. 8, 1. 5 Hz),
 7. 83-7. 89 (3H, m), 7. 90 (1H, d, J=8. 8 Hz),
 8. 37 (1H, s).

MS (FD) m/z : 576 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₂O₂],

578 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₂O₂].

[参考例126] 1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン

参考例12と同様に、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 47 (9H, s),
 2. 01 (2H, br s), 2. 78 (2H, br s),
 3. 37-3. 54 (4H, m), 3. 68 (2H, br s),
 3. 78 (2H, t, J=6. 1 Hz),
 3. 86 (2H, t, J=6. 1 Hz), 4. 39 (2H, s),
 6. 88 (1H, br s),
 7. 55 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0 Hz),
 7. 75-7. 80 (1H, m), 7. 83-7. 90 (3H, m),
 8. 33 (1H, s).

MS (FD) m/z : 589 (M^+ , $C_{27}H_{35}$),

591 (M^+ , $C_{27}H_{37}$).

[参考例127] 4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン (7.00 g) をジクロロメタン (500 ml) に溶解させ、ベンジルアミン (4.03 ml)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.91 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) により精製し、標題化合物 (7.46 g, 76%) を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.37 (2H, m),

1.45 (9H, s), 1.80-1.90 (2H, m),

2.62-2.70 (1H, m), 2.75-2.85 (1H, m),

2.98-3.07 (1H, m), 3.78-3.90 (3H, m),

3.95-4.10 (1H, m), 7.21-7.34 (5H, m).

MS (FD) m/z : 290 M^+ .

[参考例128] 4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン
酢酸塩

4-ベンジルアミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン (4.04 g) をメタノール (2 ml)、酢酸 (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (約50%水分含有、3.06 g) を加え中圧 (3気圧) にて接触還元を一晩行った。触媒を濾去後、濾液を減圧留去し、得られた残さを酢酸エチル中で固化し、標題化合物 (2.23 g, 57%) を得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 1.10-1.23 (2H, m),

1.39 (9H, s), 1.69-1.77 (2H, m),

1. 80 (3H, s), 2. 50 (2H, s),
2. 67-2. 88 (2H, m), 3. 80-3. 90 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 201 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{10}H_{10}N_2O_2 \cdot CH_3CO_2H$ として

計算値: C, 53.16; H, 9.37; N, 10.33.

分析値: C, 53.51; H, 9.10; N, 9.93.

[参考例129] 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]
ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

参考例1と同様に、4-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン
酢酸塩、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライドを原料として、標
題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.47-1.60 (2H, m),

1.68-1.78 (2H, m), 2.81-2.95 (2H, m),

3.10-3.20 (2H, m), 3.29-3.40 (1H, m),

7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

7.91 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

8.11-8.15 (2H, m), 8.21 (1H, s),

8.31 (1H, br s), 8.50 (1H, s),

8.55 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 325 [(M+H)⁺, C₂₅],

327 [(M+H)⁺, C₂₇].

[参考例130] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[(6-シアノベンゾフラン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

参考例12と同様の反応により、6-シアノベンゾフラン-2-カルボン酸、
1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を
原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 21 (4H, s),
3. 95 (4H, s), 7. 32 (1H, d, $J=1. 0\text{ Hz}$),
7. 55 (1H, dd, $J=8. 3, 1. 0\text{ Hz}$),
7. 59 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$),
7. 72 (1H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$),
7. 77 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$), 7. 81 (1H, s),
7. 88–7. 95 (3H, m), 8. 32 (1H, s).
 $\text{MS (FAB)} m/z$: 480 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$],
482 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3$].

[参考例131] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
-[(5-シアノベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

参考例12と同様の反応により、5-シアノベンゾチオフェン-2-カルボン
酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン、塩酸
塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 18 (4H, s),
3. 89 (4H, s), 7. 43 (1H, d, $J=2. 0\text{ Hz}$),
7. 60 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 73–7. 80 (2H, m),
7. 85–7. 95 (4H, m), 8. 10 (1H, s),
8. 32 (1H, s).

$\text{MS (FAB)} m/z$: 496 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$],
498 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$].

[参考例132] (1RS)-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-
シクロヘキセンカルボン酸エチル

ジイソプロピルアミン (0. 99mℓ) をテトラヒドロフラン (50mℓ) に
溶解し、 -78°C にてn-ブチルリチウム (1. 59Mヘキサン溶液, 3. 70
mℓ) を滴下した。テトラヒドロフラン (5mℓ) に溶解させた4-オキシシク

ロヘキサンカルボン酸エチル (1.00 g) を滴下して15分間攪拌後、テトラヒドロフラン (5 ml) に溶解させたN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (2.10 g) を滴下し、0℃まで昇温させたのち1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残さを中性アルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) により精製して標題化合物 (838 mg, 47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),

1.88–1.99 (1H, m), 2.10–2.18 (1H, m),

2.38–2.50 (4H, m), 2.55–2.64 (1H, m),

4.16 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 5.77 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 303 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例133] (1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸エチル

参考例7と同様の反応により、(1RS)-4-トリフルオロメタンスルホンオキシ-3-シクロヘキセンカルボン酸エチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),

1.80–1.91 (1H, m), 2.19–2.25 (1H, m),

2.40–2.57 (4H, m), 2.59–2.67 (1H, m),

4.17 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.36 (1H, br s),

7.26 (2H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$),

8.53 (2H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例134] (1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸

参考例8と同様に、(1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸エチルを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–1.82 (1H, m),
2.10–2.19 (1H, m), 2.42–2.65 (5H, m),
6.99 (1H, br s), 8.02 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$),
8.80 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 204 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例135] *cis*-, *trans*-4-(4-ピリジル)-シクロヘキサン
カルボン酸

参考例87と同様に、(1*RS*)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセン
カルボン酸を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 206 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[参考例136] 6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン

3-メトキシフェネチルアミン (75.0 g) をテトラヒドロフラン (100
ml) に溶解し、氷冷下ギ酸 (60 ml)、無水酢酸 (108 ml) を加えて室
温で一晩攪拌させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え有機層を分取し、飽
和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られ
た残さをベンゼン (200 ml) に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン (140 ml)
を滴下した。70°Cで15分間攪拌後、氷を加えたのちに2規定塩酸を加えて氷
冷下1時間攪拌した。水層を分取して炭酸カリウムを加え中和し、ジクロロメタ
ンで抽出したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られ
た残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン～ジクロロメタ
ン:メタノール=100:1) により精製し、標題化合物 (13.5 g, 17%)
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
3.72 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s),
6.68 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),
6.79 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{ Hz}$),

7. 22 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 25 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 162 ($M+H$)⁺.

[参考例137] 6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-メトキシ-3, 4-ジヒドロイソキノリン (10. 4 g) をメタノール (100 ml) に溶解し、水 (10 ml) を加えたのち、水素化ホウ素ナトリウム (6. 10 g) を加えて室温にて15分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをジクロロメタンに溶解し、水洗後、分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン～ジクロロメタン: メタノール=100:15) により精製し、標題化合物 (7. 95 g, 76%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 79 (2H, t, $J=5. 9$ Hz),

3. 12 (2H, t, $J=5. 9$ Hz), 3. 76 (3H, s),

3. 96 (2H, s), 6. 62 (1H, s),

6. 70 (1H, dd, $J=8. 3, 2. 4$ Hz),

6. 92 (1H, d, $J=8. 3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 164 ($M+H$)⁺.

[参考例138] 6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン
塩酸塩

6-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (7. 75 g) をジメチルスルフィド (20 ml) に溶解し、氷冷下塩化アルミニウム (19. 0 g) を加えて室温で3時間攪拌した。ジクロロメタンと希塩酸を加えて水層を分取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて弱アルカリ性としてジクロロメタンで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残さを飽和塩酸エタノール (100 ml) に溶解後、溶媒を減圧留去して得られた残さに酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取して標題化合物 (7. 91 g, 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ :

3. 06 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3. 43 (2H, m),
 4. 25 (2H, s), 6. 76 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
 6. 83 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$),
 7. 15 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 9. 71 (3H, br s).

MS (FAB) m/z : 150 ($M+H$) $^+$.

[参考例139] 2-tert-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

6-ヒドロキシ1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン 塩酸塩 (7. 87 g) をメタノール (100 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (4. 67 ml)、ジ-tert-ブチル ジカーボネート (13. 95 g) を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残さに酢酸エチルを加え1規定塩酸で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) により精製し、標題化合物 (9. 96 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (9H, s),
 2. 75 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$),
 3. 61 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4. 48 (2H, s),
 6. 25 (1H, br s), 6. 64 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$),
 6. 70 (1H, br s), 6. 93 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).

[参考例140] 2-tert-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

参考例94と同様に、2-tert-ブトキシカルボニル-6-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1. 49 (9H, s),
 2. 87 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$).

3. 66 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4. 59 (2H, s),
7. 06 (1H, br s), 7. 08 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
7. 17 (1H, d, $J=8.3$ Hz).

元素分析: $C_{15}H_{18}F_3NO_5S$ として

計算値: C, 47. 24; H, 4. 76; F, 14. 94; N, 3. 67;
S, 8. 41.

分析値: C, 47. 34; H, 4. 72; F, 15. 25; N, 3. 42;
S, 8. 65.

[参考例141] 2-tert-ブトキシカルボニル-6-メトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

2-tert-ブトキシカルボニル-6-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (1. 34 g) をメタノール (50 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0. 73 ml)、酢酸パラジウム (II) (40 mg)、1, 3-(ジフェニルホスフィノ) プロパン (145 mg) を加え、一酸化炭素気流下、70°Cで一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=15:1) により精製し、標題化合物 (665 mg, 65%) を得た。

1H -NMR (CDCl₃) δ : 1. 50 (9H, s),
2. 88 (2H, m), 3. 66 (2H, br s),
3. 91 (3H, s), 4. 62 (2H, s),
7. 17 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 83 (1H, s),
7. 84 (1H, d, $J=7.8$ Hz).

[参考例142] 1-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン

参考例48と同様に、2-tert-ブトキシカルボニル-6-メトキシカル

ボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),

2.76 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.09 (4H, br),

3.60 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.77 (4H, br),

4.52 (2H, s), 7.12-7.25 (3H, m),

7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.88-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 570 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$],

572 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$].

[参考例1.43] 4-(1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香酸

4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン (3.59 g) を1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) に溶解し、4-カルボキシフェニルホウ酸 (3.60 g)、塩化リチウム (1.38 g)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.62 g)、炭酸ナトリウム水溶液 (2M, 16.3 ml) を加え、アルゴンガス雰囲気下、2時間加熱還流させた。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~ジクロロメタン:メタノール=100:1) により精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) 中粉碎洗浄して、標題化合物 (462 mg, 14%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s),

2. 56 (2H, br s), 3. 66 (2H, m),
4. 12 (2H, br s), 6. 19 (1H, br s),
7. 47 (2H, d, J=8. 3 Hz),
8. 07 (2H, d, J=8. 3 Hz).

MS (FAB) m/z 304 (M+H)⁺.

[参考例144] 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)安息香酸

参考例87と同様に、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 48 (9H, s),
1. 60-1. 71 (2H, m), 1. 80-1. 89 (2H, m),
2. 69-2. 90 (3H, m), 4. 20-4. 35 (2H, m),
7. 31 (2H, d, J=8. 3 Hz),
8. 05 (2H, d, J=8. 3 Hz).

MS (FAB) m/z : 306 (M+H)⁺.

[参考例145] 1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例12と同様の反応により、4-(1-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 49 (9H, s),
2. 48 (2H, br s), 3. 10 (4H, br),
3. 62 (2H, t, J=5. 9 Hz), 3. 70 (4H, br).

4. 08 (2H, br s), 6. 05 (1H, br s),

7. 25 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 34 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 90-7. 96 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 596 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₆N₂O₂],

598 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₆N₂O₂].

[参考例 146]

1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)ベンゾ
イル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 12 と同様の反応により、4-(1-tert-ブトキシカルボニルピ
ペリジン-4-イル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)ス
ルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 47 (9H, s);

1. 49-1. 63 (2H, m), 1. 72-1. 80 (2H, m),

2. 59-2. 68 (1H, m), 2. 71-2. 86 (2H, m),

2. 92-3. 30 (4H, m), 3. 45-4. 95 (4H, m),

4. 16-4. 31 (2H, m), 7. 18 (2H, d, $J=8.3$ Hz);

7. 24 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 59 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 75 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 90-7. 94 (3H, m), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 598 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₂N₂O₂],

600 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₂N₂O₂].

[参考例 147] (3RS)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニル

ピロリジン

氷冷下 3-アミノピロリジン (0.54 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (720 μ l)、2-(tert-ブトキシカルボニルオキシイミノ)-2-フェニルアセトニトリル (0.84 g) を加え、徐々に室温まで昇温し 11 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン \sim 5%メタノール \rightarrow ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (0.59 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s),

2.00–2.30 (2H, m), 3.10–4.00 (5H, m).

[参考例 148] (3RS)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジン

参考例 1 と同様に、(3RS)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s),

1.60–2.10 (2H, m), 3.00–3.50 (4H, m),

3.88 (1H, br), 4.96 (1H, br),

7.50–7.60 (1H, m), 7.80–7.90 (4H, m),

8.43 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 411 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$],

413 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_3$].

[参考例 149] (3RS)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-[4-(4-ピリジル)ベンツアミド]ピロリジン

参考例 12 と同様に、(3RS)-3-アミノ-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン、4-(4-ピリジル)安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s),

1. 90-2. 10 (1H, m), 2. 20-2. 30 (1H, m),
3. 30-3. 40 (1H, m), 3. 40-3. 60 (2H, m),
3. 70-3. 80 (1H, m), 4. 65-4. 75 (1H, m),
6. 25-6. 35 (1H, m), 7. 52 (2H, d, $J=5.9$ Hz),
7. 71 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7. 88 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
8. 70 (2H, d, $J=5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 368 (M+H)⁺.

[参考例150] 6-クロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド

氷冷下、6-クロロニコチン酸 (5.00 g) をジクロロメタン (150 ml) に懸濁させ、触媒量のN, N-ジメチルホルムアミド、およびオギザリルクロリド (5.30 ml) を加えた後、室温にて23時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、氷冷下、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (6.18 g)、およびトリエチルアミン (13.3 ml) を加えた。室温にて6時間攪拌後、ジクロロメタン (150 ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標題化合物 (6.08 g, 96%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.39 (3H, s),
3.56 (3H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
8.03 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz),
8.78 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

[参考例151] 6-クロロニコチンアルデヒド

6-クロロ-N-メトキシ-N-メチルニコチンアミド (500 mg) をテトラヒドロフラン (8 ml) に溶解し、アルゴン雰囲気下、-78℃で水素化ジイ

ソブチルアルミニウム (0.95 Mヘキサン溶液、2.88 mL) を滴下し、3時間攪拌し、次いで室温で2時間攪拌した。反応液を -20°C に冷却し、飽和食塩水 (2 mL) を加えて30分間攪拌後、不溶物を濾去して酢酸エチルで洗浄した。濾液および洗浄液をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去して、標題化合物 (346 mg, 98%) を粗生成物として得、精製することなく次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.52 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.14 (1H, dd, $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$),
8.87 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 10.10 (1H, s).

[参考例152] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルピペラジン

N-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (2.00 g) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.78 mL) を加えた後、氷冷下、メタンスルホニルクロライド (0.91 mL) を滴下した。氷冷下1時間攪拌後ジクロロメタン (20 mL) で希釈し、5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標題化合物 (2.58 g, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s),
2.79 (3H, s), 3.19 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$),
3.55 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$).

[参考例153] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[[(2RS) -2-(6-クロロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシエチル] スルホニル] ピペラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルピペラジン (838 mg) をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、

-78℃にてtert-ブチルリチウム(1.7Mペンタン溶液、1.72mℓ)を加えた後、2時間攪拌した。6-クロロニコチンアルデヒド(346mg)のテトラヒドロフラン溶液(テトラヒドロフラン4mℓ)を滴下し、-78℃にて3時間攪拌後、イソプロパノール(1mℓ)を加え、室温まで昇温して酢酸エチルで希釈した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣を酢酸エチルより再結晶し、標題化合物(532mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, s),

3.11 (1H, dd, $J=14.1, 2.2\text{Hz}$),

3.21 (1H, dd, $J=14.1, 9.8\text{Hz}$),

3.23-3.33 (4H, m), 3.52-3.57 (4H, m),

3.70 (1H, br s), 5.37 (1H, br),

7.36 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$),

7.72 (1H, dd, $J=8.3, 2.4\text{Hz}$),

8.41 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 405 (M+H)⁺.

[参考例 154] 1-tert-ブトキシカルボニル-4-[[(E)-2-(6-クロロピリジン-3-イル) エチレン] スルホニル] ピペラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[[(2RS)-2-(6-クロロピリジン-3-イル) -2-ヒドロキシエチル] スルホニル] ピペラジン (465mg) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、N-メチルモルホリン (0.152ml)、およびN, N-ジメチル-4-アミノピリジン (14.1mg) を加え、アルゴン雰囲気下、氷冷下にてp-トルエンスルホニルクロリド (263mg) を加えた。室温で2時間攪拌後、さらにN, N-ジメチル-4-アミノピリジン (141mg) を加えて室温で3時間攪拌した。ジクロロメタン (20ml) で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:1) で精製して標題化合物 (414mg, 93%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s),
3.19 (4H, br), 3.55 (4H, br),
6.73 (1H, d, J=15.6Hz),
7.40 (1H, d, J=8.3Hz),
7.43 (1H, d, J=15.6Hz),
7.76 (1H, dd, J=8.3, 2.5Hz),
8.50 (1H, d, J=2.5Hz).

元素分析: C₁₆H₂₂ClN₃O₂Sとして、

計算値: C, 49.54; H, 5.72; N, 10.83;

Cl, 9.14; S, 8.27.

分析値: C, 49.54; H, 5.73; N, 10.63;

Cl, 9.44; S, 8.15.

[参考例 155] 1-(4-ブロモ-2-メチルベンゾイル)-4-[(6-クロ

ロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例12と同様の反応により、4-ブロモ-2-メチル安息香酸および1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s),

2.80-4.10 (8H, m), 6.89 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.30 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$),

7.35 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),

7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.90-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 507 $[(M+H)^+, \text{Br}^{79}]$,

509 $[(M+H)^+, \text{Br}^{81}]$.

[参考例15.6] 3-メチル-4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

参考例6と同様の反応により、4-ブロモ-3-メチル安息香酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.36 (3H, s),

7.50 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

7.92 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.97 (1H, s),

8.08 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$),

8.99 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 214 $(M+H)^+$.

[参考例15.7] 4-(2-メチル-4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩

参考例2と同様の反応により、4-ブロモ-2-メチルピリジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.81 (3H, s),

8. 10-8. 16 (4H, m),

8. 23 (1H, dd, $J=6.4, 1.5$ Hz),

8. 36 (1H, d, $J=1.5$ Hz),

8. 85 (1H, d, $J=6.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 214 (M+H)⁺.

[参考例158] 1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン

N, N'-ジベンジリエチレンジアミン (12 ml) およびトリエチルアミン (12 ml) をトルエン (250 ml) に溶解し、氷冷下 3-ブロモクロトン酸メチル (7.0 ml) を滴下し、室温で 24 時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (2.0 ml) を加えて室温で 71 時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去した。得られた残渣に 10% 塩酸 (300 ml) を加え、析出物を濾去した。濾液に酢酸エチルを加えて水層を分取し、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした。これに酢酸エチルを加えて有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製し、標題化合物 (10.7 g, 62%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30-2.70 (8H, m),

3.11 (1H, br s), 3.40-3.80 (4H, m),

3.60 (3H, s), 7.20-7.40 (10H, m).

MS (FAB) m/z : 339 (M+H)⁺.

[参考例159] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジン

1, 4-ジベンジル-2-メトキシカルボニルメチルピペラジン (2.04 g) を酢酸 (40 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (約 50% 水分含有, 2.00 g) を加え、室温にて 4 気圧下 4 時間接触還元を行なった。触媒を濾去

し、濾液を減圧留去して得られた残さにジクロロメタンと飽和炭酸カリウム水溶液を加えて析出してきた不溶物を濾去した後に、有機層を分取した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (782 mg) を加えて、0℃で2時間攪拌し、トリエチルアミン (410 μ l) を加えて0℃でさらに3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン~3%メタノールージクロロメタン) で精製して標題化合物 (759 mg, 33%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71 (1H, br s),

2.15-2.55 (4H, m), 2.90-3.05 (2H, m),

3.15-3.25 (1H, m), 3.60-3.70 (5H, m),

7.55-7.60 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m),

7.85-7.95 (3H, m), 8.30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 383 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$],

385 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$].

[参考例160] 4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(3-クロロ-1-プロピル)スルホニル]ピペラジン

アルゴン雰囲気下、氷冷下1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン (3.00 g) とトリエチルアミン (2.24 ml) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、3-クロロ-1-プロパンスルホン酸クロリド (1.96 g) を加え、氷冷下20分間、さらに室温で10分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒より再結晶し、標題化合物 (4.36 g, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (9H, s),

2.27-2.33 (2H, m), 3.08 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),

3. 26 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

3. 53 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

3. 69 (2H, t, $J=6.1$ Hz).

MS (FAB) m/z : 327 (M+H)⁺

元素分析: $C_{12}H_{23}ClN_2O_4S$ として、

計算値: C, 44.10; H, 7.09; Cl, 10.85;

N, 8.57; S, 9.81.

分析値: C, 44.18; H, 7.11; Cl, 10.69;

N, 8.23, S, 9.76.

[参考例161] 4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(3-ヒドロキシ-1-プロピル)スルホニル]ピペラジン

4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(3-クロロ-1-プロピル)スルホニル]ピペラジン (1.18 g) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、酢酸カリウム (1.06 g) を加えて室温にて2時間攪拌後、100℃で3時間加熱攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌したのち、有機層を分取し、5% クエン酸水溶液、水、および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをテトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、水 (5 ml) および水酸化リチウム-水和物 (221 mg) を加え、18時間室温にて攪拌した。酢酸エチルおよび飽和食塩水を加え、有機層を分取後、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒より再結晶して、標題化合物 (944 mg, 84%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s),

2.04-2.11 (2H, m),

3.06 (2H, t, $J=7.6$ Hz),

3. 25 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

3. 53 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

3. 80 (2H, q, $J=5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 309 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{12}H_{24}N_2O_5S$ として、

計算値: C, 46.74; H, 7.84; N, 9.08; S, 10.40.

分析値: C, 46.80; H, 7.92; N, 9.05; S, 10.59.

[参考例162] 4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(3-メトキシメチルオキシ-1-プロピル)スルホニル]ピペラジン

4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(3-ヒドロキシ-1-プロピル)スルホニル]ピペラジン (3.00 g) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (2.72 mL) を加え、氷冷下メトキシメチルクロライド (1.11 mL) を加えた。室温にて20時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、水、5%クエン酸水溶液、および飽和食塩水で洗浄して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、標題化合物 (3.32 g, 97%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s),

2.06-2.13 (2H, m), 3.03 (2H, m),

3.25 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.36 (3H, s),

3.52 (4H, t, $J=4.9$ Hz),

3.63 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 4.61 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 353 (M+H)⁺.

元素分析: $C_{14}H_{28}N_2O_6S$ として、

計算値: C, 47.71; H, 8.01; N, 7.95; S, 9.10.

分析値: C, 47.77; H, 8.18; N, 7.97; S, 9.16.

[参考例163] 4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(E)-4-クロロ-β-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-β-スチリルスルホニル]ピペラジンと4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(Z)-4-クロロ-β-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-β-スチリルスルホニル]ピペラジン

アルゴン雰囲気下、4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(3-メトキシメチルオキシ-1-プロピル)スルホニル]ピペラジン(800mg)をテトラヒドロフラン(10mℓ)に溶解し、-78℃にてtert-ブチルリチウム(1.7Mヘキサン溶液、1.47mℓ)を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。トリメチルシリルクロライド(0.317mℓ)を加え、-78℃で90分間攪拌後、tert-ブチルリチウム(1.7Mヘキサン溶液、1.47mℓ)を滴下し、-78℃で90分間攪拌した。-78℃にてp-クロロベンズアルデヒド(352mg)のテトラヒドロフラン溶液(テトラヒドロフラン8mℓ)を滴下し、2時間攪拌後、15時間かけて室温に戻して6時間攪拌した。水冷下、5%クエン酸溶液(20mℓ)、酢酸エチル(150mℓ)を加えて有機層を分取し、水、および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:1)で精製し、標題化合物E体(307mg, 28%)、Z体(751mg, 70%)を得た。

E体:

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.42 (9H, s),
2.87 (2H, t, J=7.3Hz), 3.21-3.28 (4H, m),
3.35 (3H, s), 3.46-3.56 (4H, m),
3.80 (2H, t, J=7.3Hz), 4.60 (2H, s),
7.40 (2H, d, J=8.5Hz),
7.46 (2H, d, J=8.5Hz), 7.54 (1H, s).

Z体:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s),
2.77 (2H, dt, $J=6.4, 1.0\text{ Hz}$),
2.91–2.98 (4H, m), 3.19–3.25 (4H, m),
3.38 (3H, s), 3.82 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$),
4.66 (2H, s), 7.07 (1H, s),
7.32 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$),
7.35 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

[実施例1] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

室温下、1-[4-(4-ピリジル) ベンゾイル] ピペラジン ニトリフルオロ酢酸塩 (1.19 g) をジクロロメタン (100 mL) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.68 mL) と6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (691 mg) を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2% メタノール-ジクロロメタン) により精製し、得られた画分にエタノール性1規定塩酸を加えて弱酸性にした後、溶媒を留去した。得られた無色固体をテトラヒドロフランにより洗浄し、無色固体の標題化合物 (1.05 g, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.95–3.25 (4H, m),
3.43 (2H, br s), 3.60 (2H, br s),
7.56 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.5\text{ Hz}$),
7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
8.01 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25–8.40 (4H, m),
8.51 (1H, s), 8.94 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 492 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

494 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₆H₂₂N₃O₃ClS · HCl · 0.5H₂Oとして、

計算値 : C, 58.10 ; H, 4.50 ; N, 7.82 ;

Cl, 13.19 ; S, 5.97.

分析値 : C, 58.12 ; H, 4.67 ; N, 7.66 ;

Cl, 13.12 ; S, 6.10.

[実施例2] 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン塩酸塩

4-tert-ブトキシカルボニル-2-エトキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル)ベンゾイル]ピペラジン (5.14 mg) をジクロロメタン (30 mL) に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸 (30 mL) を加え、室温にて45分間攪拌した。溶媒を留去して得られた残さを氷冷下、ジクロロメタン (100 mL) に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.02 mL) と6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライド (3.66 mg) を加えた。室温で1時間攪拌した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1%メタノール-ジクロロメタン) で精製し、得られた画分にエタノール性1規定塩酸を加えて弱酸性にした後、溶媒を留去した。得られた無色固体をエタノールにより洗浄し、無色固体の標題化合物 (308 mg, 43%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.15-1.30 (3H, m),

2.60-5.40 (9H, m),

7.50 (2/3H, d, J=8.3 Hz),

7.57 (4/3H, d, J=7.8 Hz),

7.74 (1H, dd, J=9.0, 1.7 Hz),

7.83 (1H, d, J=8.8 Hz),

8.00 (2/3 H, d, $J=7.8$ Hz),

8.04 (4/3 H, d, $J=8.3$ Hz),

8.19 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25–8.35 (4 H, m),

8.55 (1 H, s), 8.92 (2 H, d, $J=4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 564 [(M+H)⁺, C₁₇³⁵],

566 [(M+H)⁺, C₁₇³⁷].

元素分析: C₂₉H₂₆N₃O₅ClS · HCl · 0.5 H₂Oとして、

計算値: C, 57.15; H, 4.63; N, 6.89;

Cl, 11.63; S, 5.26.

分析値: C, 56.95; H, 4.68; N, 6.70;

Cl, 11.36; S, 5.30.

[実施例3] 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン-2-カルボン酸 塩酸塩

実施例2で得られた 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩 (152 mg) を氷冷下、エタノール (1 ml)、テトラヒドロフラン (1 ml)、水 (1 ml) の混合溶媒に溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を滴下し、室温にて90分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、1規定塩酸を加え弱酸性にして析出してきた無色固体を濾取、乾燥することによって無色固体の標題化合物 (62 mg, 42%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.65–5.30 (7 H, m),

7.49 (4/5 H, d, $J=7.7$ Hz),

7.56 (6/5 H, d, $J=8.3$ Hz),

7.74 (1 H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.82 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.95–8.05 (2 H, m).

8. 19 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 20–8. 35 (4H, m),

8. 53 (1H, s), 8. 92 (2H, d, $J=5.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 536 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₂N₃O₅CS],

538 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₂N₃O₅CS].

元素分析: C₂₇H₂₂N₃O₅CS · 0. 9HCl · 1. 2H₂Oとして、

計算値: C, 54. 92; H, 4. 32; N, 7. 12;

C₂₇H₂₂N₃O₅CS, 5. 43.

分析値: C, 54. 94; H, 4. 42; N, 6. 83;

C₂₇H₂₂N₃O₅CS, 5. 33.

[実施例4] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ニコチニル] ピペラジン 塩酸塩

6-(4-ピリジル) ニコチン酸 塩酸塩 (96 mg) および 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン トリフルオロ酢酸塩 (150 mg) を、ジクロロメタン (10 ml) に懸濁させ、1-ハイドロキシソトリアゾール (48 mg) および N-メチルモルフォリン (155 μ l) を加えて、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (102 mg) を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応が遅いので、反応液に N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) を加えて3日間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (1% メタノール-ジクロロメタン) にて精製した。溶媒を留去し、残さにテトラヒドロフラン、エタノール性1規定塩酸を加えて析出してきた固体を濾取、乾燥して無色固体の標題化合物 (105 mg, 55%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 00–3. 25 (4H, m),

3. 46 (2H, br s), 3. 76 (2H, br s),

7. 74 (1H, dd, $J=8.5, 1.7$ Hz),

7. 83 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

8.07 (1H, dd, $J=7.8, 1.5$ Hz),
 8.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.28 (1H, s),
 8.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.42 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
 8.51 (1H, s), 8.65 (2H, d, $J=6.4$ Hz),
 8.80 (1H, m), 9.01 (2H, d, $J=5.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 493 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₁N₄O₃ClS]⁺,
 495 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₁N₄O₃ClS]⁺.

元素分析: C₂₇H₂₁N₄O₃ClS · HCl · H₂Oとして、

計算値: C, 54.85; H, 4.42; N, 10.23;

Cl, 12.95; S, 5.86.

分析値: C, 54.57; H, 4.51; N, 10.06;

Cl, 13.08; S, 5.87.

【実施例5】 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル)ベンゾイル]ピペラジンの塩酸塩、
 実施例4と同様の反応により 4-(3-ピリジル)安息香酸の塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、無色固体の標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.00-3.25 (4H, m),
 3.47 (2H, br s), 3.73 (2H, br s),
 7.51 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7.8-7.9 (3H, m),
 7.92 (1H, dd, $J=7.8, 5.4$ Hz),
 8.19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m),
 8.50 (1H, s), 8.55-8.65 (1H, m),
 8.75-8.85 (1H, m), 9.14 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z : 492 [(M+H)⁺, C₂₅],

494 [(M+H)⁺, C₂₇].

元素分析 : C₂₅H₂₂N₃O₃ · 0.85 H₂O として、

計算値 : C, 57.72 ; H, 4.63 ; N, 7.77 ;

C₂₇, 12.12 ; S, 5.93.

分析値 : C, 57.44 ; H, 4.62 ; N, 7.68 ;

C₂₇, 11.99 ; S, 5.83.

[実施例6] 4-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例1で得られた1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン (300mg) をジクロロメタン (10ml) に溶解させ、-20℃にて、3-クロロ過安息香酸 (382mg) を加え、-20℃で21時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて過剰の過酸化物を分解し、ジクロロメタンと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (2-5% メタノール-ジクロロメタン) により精製した。溶媒を留去した後、エーテルを加えて固化させた。濾取して、無色固体の標題化合物 (200mg, 63%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.90-3.40 (4H, m),

3.40-4.20 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.3Hz),

7.47 (2H, d, J=7.3Hz), 7.55-7.65 (3H, m),

7.76 (1H, dd, J=8.8, 1.5Hz),

7.90-8.00 (3H, m), 8.26 (2H, d, J=7.3Hz),

8.31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 [(M+H)⁺, C₂₅],

510 [(M+H)⁺, C₂₇].

元素分析: $C_{26}H_{22}N_3O_4ClS \cdot 0.8H_2O$ として、

計算値: C, 59.78; H, 4.55; N, 8.04; Cl, 6.79;
S, 6.14.

分析値: C, 59.82; H, 4.45; N, 7.94; Cl, 6.85;
S, 6.29.

[実施例7] 1-[4-(2-アミノピリジン-5-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[4-[2-tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピリジン-5-イル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (128mg) をジクロロメタン (1ml) とエタノール (1ml) の混合溶媒に溶解させ、氷冷下飽和塩酸エタノール液 (10ml) を加え、室温で1分間攪拌した後、溶媒を留去しイソプロパノールを加えて結晶化させ、濾取乾燥し無色固体の標題化合物 (88mg, 68%) を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.00-3.20 (4H, m),

3.30-3.90 (4H, m),

7.05 (1/2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.06 (1/2H, d, $J=8.8$ Hz),

7.43 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.67 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz),

7.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7.90-8.10 (2H, br),

8.18 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.25-8.35 (4H, m),

8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 507 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

509 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析 : $C_{25}H_{23}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 1.2H_2O \cdot 0.8iPrOH$ として、

計算値 : C, 55.56 ; H, 5.52 ; N, 9.13 ;

Cl, 11.55 ; S, 5.22.

分析値 : C, 55.40 ; H, 5.24 ; N, 8.85 ;

Cl, 11.79 ; S, 5.50.

[実施例8] 1-[4-(4-アミノフェニル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、1-[4-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、無色固体の標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.90-3.20 (4H, m),

3.25-3.80 (4H, m), 6.68 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.32 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.39 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.54 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25-8.40 (2H, m),

8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 506 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

508 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析 : $C_{27}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 0.2HCl$ として、

計算値 : C, 63.18 ; H, 4.75 ; N, 8.19 ; Cl, 8.29 ;

S, 6.25.

分析値 : C, 62.93 ; H, 4.93 ; N, 7.91 ; Cl, 7.99 ;

S. 6. 36.

[実施例 9] 1-[4-(2-アミノチアゾール-4-イル)ベンゾイル]-4-
 -(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、4-(2-アミノチアゾール-4-イル)安息
 香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩
 酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.90-3.20 (4H, m),

3.30-3.90 (4H, m), 7.26 (1H, s),

7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.79 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

8.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25-8.30 (2H, m),

8.50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 513 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

515 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{ClS}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 51.95; H, 4.11; N, 10.10;

Cl, 12.78; S, 11.56.

分析値: C, 51.99; H, 4.19; N, 10.03;

Cl, 12.61; S, 11.45.

[実施例 10] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
 [4-[イミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[1-
 トリフェニルメチルイミダゾール-4(5)-イル]ベンゾイル]ピペラジ
 ン (303 mg) を、ジクロロメタン (5 ml) に溶解させ、氷冷下飽和塩酸エ

タノール液 (30 ml) を加えた。室温で3時間攪拌した後、溶媒を留去しエーテルを加えて結晶化させ、濾取し、無色固体の標題化合物を (307 mg, 76%) 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.90–3.20 (4H, m),
 3.30–3.90 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.89 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.22 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$), 8.25–8.30 (2H, m),
 8.50 (1H, m), 9.22 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 481 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$],
 483 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 54.94; H, 4.38; N, 10.68;

Cl, 13.52; S, 6.11.

分析値: C, 54.98; H, 4.29; N, 10.62;

Cl, 13.56; S, 6.14.

[実施例 11] 1-[4-(2-アミノイミダゾール-4-イル)ベンゾイル]
 -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩
 実施例 4 と同様の反応により、4-(2-アミノイミダゾール-4-イル)安息香酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.90–3.20 (4H, m),
 3.30–3.90 (4H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7.47 (1H, s), 7.49 (2H, br s),

7. 67 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7. 73 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz),
7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
8. 18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25–8. 30 (2H, m),
8. 50 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 496 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₂N₅O₃ClS]⁺,
498 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₂N₅O₃ClS]⁺.

元素分析: C₂₄H₂₂N₅O₃ClS · HCl として、

計算値: C, 54.14; H, 4.35; N, 13.15;

Cl, 13.32; S, 6.02.

分析値: C, 53.94; H, 4.39; N, 12.82;

Cl, 13.27; S, 6.07.

〔実施例12〕 4-[4-[4-[〔6-クロロナフタレン-2-イル〕スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例1で得た、1-[〔6-クロロナフタレン-2-イル〕スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン(300mg)を室温下、ベンゼン(10ml)とメタノール(10ml)の混合溶媒に溶解させ、この反応液にヨウ化メチル(1ml)を加え、さらに同量のヨウ化メチルを24時間毎に3回加え、4日間加熱還流した。反応液を減圧留去し、得られた残さをメタノールで洗浄し、濾取、乾燥して黄色固体の標題化合物(229mg, 58%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.03 (2H, br s),
3.13 (2H, br s), 3.43 (2H, br s),
3.75 (2H, br s), 4.34 (3H, s),
7.59 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

7. 74 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz),

7. 85 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

8. 08 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8. 19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25–8. 30 (2H, m),

8. 45–8. 55 (3H, m), 9. 03 (2H, d, $J=6.8$ Hz).

元素分析: $C_{27}H_{25}N_3O_3ClIS \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 49. 74; H, 4. 17; N, 6. 45.

分析値: C, 49. 60; H, 4. 09; N, 6. 23.

[実施例13] 3-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例6と同様の反応により、実施例5で得た、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2. 90–3. 40 (4H, m),

3. 40–4. 20 (4H, m), 7. 50–7. 60 (1H, m),

7. 40–7. 45 (3H, m), 7. 54 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 60 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 90–8. 00 (3H, m), 8. 22 (1H, d, $J=5.9$ Hz),

8. 31 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8. 43 (1H, br s),

MS (FAB) m/z : 508 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

510 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $C_{26}H_{22}N_3O_4ClS \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 59. 37; H, 4. 60; N, 7. 99; Cl, 6. 74;

S, 6. 10.

分析値：C, 59.48; H, 4.69; N, 7.74; Cl, 6.73;
S, 6.07.

[実施例14] 1-[2-カルボキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

1-[2-tert-ブトキシカルボニル-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

塩酸塩(250mg)をジクロロメタン(50ml)に溶解させ、氷冷下トリフルオロ酢酸(50ml)を滴下し、室温にて5時間攪拌し、溶媒を留去した。残さをメタノールに溶解させ、冷蔵庫で1日放置し析出してきた無色固体を濾取、乾燥して無色固体の標題化合物(550mg, 28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.90-3.40 (6H, m),
3.65-3.75 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
7.70-7.75 (3H, m),
7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
8.00 (1H, dd, $J=7.8, 1.5\text{ Hz}$),
8.15-8.30 (4H, m); 8.50 (1H, br s),
8.67 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 13.29 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 536 [(M+H) $^+$, C ℓ^{35}],
538 [(M+H) $^+$, C ℓ^{37}].

元素分析: C $_{27}$ H $_{22}$ ClN $_3$ O $_5$ S \cdot 0.5H $_2$ Oとして、

計算値: C, 59.50; H, 4.25; N, 7.71; Cl, 6.50;
S, 5.88.

分析値: C, 59.54; H, 4.30; N, 7.37; Cl, 6.35;
S, 5.89.

[実施例15] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[5-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル]カルボニル]ピペラジ

ン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、参考例 28 で得られた 5-（ピリジン-4-イル）チオフェン-2-カルボン酸 塩酸塩、1-〔（6-クロロナフタレン-2-イル）スルホニル〕ピペラジン 塩酸塩 を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.11 (4H, br s),
 3.74 (4H, br s), 7.52 (1H, d, $J=3.9$ Hz),
 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz),
 7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 8.03 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 8.10-8.15 (2H, m),
 8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25-8.30 (2H, m),
 8.51 (1H, s), 8.88 (2H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z : 498 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$],

500 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl}$].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 52.17; H, 4.20; N, 7.61;

Cl, 12.83; S, 11.61.

分析値: C, 52.04; H, 4.22; N, 7.22;

Cl, 12.74; S, 11.57.

〔実施例 16〕 1-〔（6-クロロナフタレン-2-イル）スルホニル〕-4-
 〔〔5-（ピリジン-4-イル）フラン-2-イル）カルボニル〕ピペラジン
 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、参考例 29 で得られた 5-（ピリジン-4-イル）フラン-2-カルボン酸 塩酸塩、1-〔（6-クロロナフタレン-2-イル）スルホニル〕ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.13 (4H, br s),
 3.30-4.00 (4H, m), 7.21 (1H, d, $J=3.9$ Hz),

7. 71 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 75-7. 80 (1H, m),
7. 83 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 10-8. 30 (5H, m), 8. 51 (1H, s),
8. 85-8. 90 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 482 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₀ClN₃O₄S],
484 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₀ClN₃O₄S].

元素分析: C₂₄H₂₀ClN₃O₄S · HCl · H₂Oとして、

計算値: C, 53. 74; H, 4. 32; N, 7. 83;

Cl, 13. 22; S, 5. 98.

分析値: C, 53. 51; H, 4. 36; N, 7. 57;

Cl, 13. 21; S, 5. 97.

[実施例17] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例4と同様の反応により、参考例30で得た、4-(ピリジン-2-イル)安息香酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 07 (4H, br),
3. 60-4. 00 (4H, br), 7. 46 (3H, br),
7. 73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7. 94-8. 05 (2H, br),
8. 08 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 18 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 28 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 50 (1H, s),
8. 70 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 492 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₀ClN₃O₄S],

494 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析: C₂₆H₂₂ClN₃O₃S · 0.9HCl · H₂Oとして、

計算値: C, 57.53; H, 4.62; Cl, 12.41;

N, 7.74; S, 5.91.

分析値: C, 57.55; H, 4.52; Cl, 12.64;

N, 7.61; S, 6.03.

[実施例18] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例17と同様の反応により、4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩、参考例31で得た、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.19 (4H, br),

3.46 (2H, br), 3.75 (2H, br),

7.36 (1H, d, J=15.6Hz),

7.44 (1H, d, J=15.6Hz),

7.50-7.58 (1H, br),

7.53 (2H, d, J=7.8Hz),

7.57 (2H, d, J=7.8Hz),

7.82 (2H, d, J=7.8Hz), 8.13 (2H, m),

8.15 (2H, d, J=7.8Hz),

8.75 (1H, d, J=4.9Hz).

MS (FAB) m/z: 468 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

470 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析: C₂₁H₂₂ClN₃O₃S · HCl · 0.3EtOH · 0.3H₂Oとして、

計算値: C, 56.42; H, 4.89; Cl, 13.54;

N, 8.02; S, 6.12.

分析値: C, 56.51; H, 4.83; Cl, 13.46;

N, 8.10; S, 5.99.

[実施例19] 2-[4-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例6と同様の反応により、実施例17で得た、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.11 (4H, br),

3.63 (2H, br), 3.87 (2H, br), 7.27 (1H, m),

7.33 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.39-7.41 (1H, br),

7.40 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

7.60 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.83 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

7.93 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, s),

8.31 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 508 $[(M+H)^+; \text{Cl}^{35}]$,

510 $[(M+H)^+; \text{Cl}^{37}]$.

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ として、

計算値: C, 61.47; H, 4.37; Cl, 6.98; N, 8.27;

S, 6.31.

分析値: C, 61.32; H, 4.46; Cl, 7.21; N, 8.13;

S, 6.02.

〔実施例 20〕 2-〔4-〔〔4-〔(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル〕 ピペラジン-1-イル〕 カルボニル〕 フェニル〕-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例 12 と同様の反応により、実施例 17 で得た、1-〔(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル〕-4-〔4-(ピリジン-2-イル) ベンゾイル〕 ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.93-3.23 (4H, br),
3.54 (2H, br), 3.82 (2H, br), 4.30 (3H, s),
7.50 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.53 (1H, m),
7.70 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, br),
7.84-7.92 (4H, m), 8.15 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$),
8.26 (1H, s), 8.52 (1H, t, $J=6.8\text{ Hz}$),
9.29 (1H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClIN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 48.93; H, 4.29; N, 6.34.

分析値: C, 48.81; H, 4.06; N, 6.31.

〔実施例 21〕 1-〔(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル〕-4-〔4-(2,4-ジアミノピリミジン-6-イル) ベンゾイル〕 ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、参考例 32 で得た、4-(2,4-ジアミノ-6-ピリミジル) 安息香酸 塩酸塩、1-〔(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル〕 ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.14 (4H, br),
3.45 (2H, br s), 3.73 (2H, br s),
6.36 (1H, s), 7.54 (2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7. 82 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 83 (1H, s),
 7. 84 (2H, d, J=7. 8 Hz),
 8. 18 (1H, J=8. 8 Hz), 8. 18-8. 35 (3H, br),
 8. 27 (1H, s), 8. 28 (1H, d, J=8. 8 Hz),
 8. 50 (1H, s), 12. 64 (1H, br s).
 MS (FAB) m/z : 523 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₃ClN₆O₃S],
 525 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₃ClN₆O₃S].

元素分析 : C₂₅H₂₃ClN₆O₃S · HCℓ · 1. 4H₂Oとして、

計算値 : C, 51. 36 ; H, 4. 62 ; Cl, 12. 13 ;

N, 14. 37 ; S, 5. 48.

分析値 : C, 51. 38 ; H, 4. 54 ; Cl, 12. 24 ;

N, 14. 23 ; S, 5. 55.

[実施例22] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(2, 4-ジアミノピリミジン-6-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例21と同様の反応により、参考例32で得られた4-(2, 4-ジアミノ-6-ピリミジル)安息香酸 塩酸塩、参考例31で得られた1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 18 (4H, br),
 3. 43 (2H, br), 3. 76 (2H, br), 4. 0 (2H, br),
 6. 37 (1H, s), 7. 84 (2H, d, J=15. 6 Hz),
 7. 44 (1H, J=15. 6 Hz),
 7. 53 (2H, d, J=8. 8 Hz),
 7. 63 (2H, d, J=8. 8 Hz),
 7. 82 (1H, d, J=8. 8 Hz),
 7. 88 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 23 (1H, br s).

8.32 (1H, br s), 12.58 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 499 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₃ClN₆O₃S],

501 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₃ClN₆O₃S].

元素分析: C₂₃H₂₃ClN₆O₃S · 1.2HCl · 1.4H₂Oとして、

計算値: C, 48.64; H, 4.79; Cl, 13.73;

N, 14.80; S, 5.65.

分析値: C, 48.46; H, 4.56; Cl, 13.53;

N, 14.54; S, 5.72.

[実施例23] 2-[4-[[4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]
ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例1と同様の反応により、参考例35で得られた2-[4-[(1-ピペラジル) カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド 塩酸塩、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロライドを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.10-3.40 (4H, br),

3.66 (2H, br), 3.789 (2H, br),

6.65 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.28 (1H, m),

7.34 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.39-7.48 (6H, m),

7.50 (2H, d, J=7.8 Hz),

7.88 (2H, d, J=7.8 Hz),

8.34 (1H, d, J=5.9 Hz).

MS (FD) m/z : 483 (M⁺, C₂₄H₂₂ClN₃O₄S),

485 (M⁺, C₂₄H₂₂ClN₃O₄S).

元素分析: C₂₄H₂₂ClN₃O₄S · 0.5H₂Oとして、

計算値: C, 58.47; H, 4.70; Cl, 7.19; N, 8.52;

S, 6.50.

分析値: C, 58.49; H, 4.80; Cl, 7.29; N, 8.31;

S. 6. 34.

[実施例24] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

氷冷下、ピペラジン (727mg) をジクロロメタン (10ml) に溶解し、(E)-4-クロロスチリルスルホニルクロライド (500mg) をゆっくり加えた。1時間室温にて攪拌した後、ジクロロメタン (100ml) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に懸濁させ、参考例2で得られた4-(4-ピリジル)安息香酸 (420mg)、N, N-ジメチル-4-アミノピリジン (309mg) を加えた。氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (405mg) を加え、室温にて68時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=70:1) で精製した。得られた無色固体を酢酸エチルとヘキサンの混合溶媒より再結晶、さらに酢酸エチルより再結晶し無色針状晶 (185mg) として得る一方、濾液に飽和塩酸-エタノール (4ml) を加え、濃縮し得られた残渣をメタノール-酢酸エチルより再結晶し無色針状晶の標題化合物 (200mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.17 (2H, br s),
3.23 (2H, br s), 3.48 (2H, br s),
3.77 (2H, br s), 7.36 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$),
7.44 (1H, d, $J=15.3\text{ Hz}$),
7.53 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
7.64 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.82 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.06 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

8. 32 (2H, d, $J=6.6$ Hz),

8. 95 (2H, d, $J=6.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 468 [(M+H)⁺, $C\ell^{35}$],

470 [(M+H)⁺, $C\ell^{37}$].

元素分析: $C_{24}H_{22}C\ell N_3O_3S \cdot HC\ell \cdot 0.2H_2O \cdot 0.22CH_3CO_2CH_2CH_3$ として、

計算値: C, 56.66; H, 4.81; $C\ell$, 13.44;

N, 7.97; S, 6.08.

分析値: C, 56.68; H, 4.79; $C\ell$, 13.43;

N, 8.04; S, 6.14.

[実施例25] 4-[4-[4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジーン-1-イル]カルボニル]フェニル]-1-メチルピリジニウム・ヨウ化物

実施例12と同様の反応により、実施例24で得られた1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.04-3.87 (8H, br),

4.35 (3H, s), 7.35 (1H, d, $J=15.6$ Hz),

7.44 (1H, d, $J=15.6$ Hz),

7.53 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.67 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7.82 (2H, d, $J=8.8$ Hz),

8.13 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

8.53 (2H, d, $J=6.8$ Hz),

9.05 (2H, d, $J=7.3$ Hz).

元素分析: $C_{25}H_{25}C\ell IN_3O_3S \cdot 0.5H_2O$ として、

計算値 : C, 48.52 ; H, 4.23 ; N, 6.79.

分析値 : C, 48.68 ; H, 4.13 ; N, 6.41.

[実施例 26] 3-[4-[[4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]
ピペラジン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例 7 と同様の反応により保護基を除去した後、実施例 23 と同様に (E)-4-クロロスチリルスルホニルクロライドとの反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (4H, br),

3.52-4.00 (4H, br),

6.64 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$),

7.45-7.52 (7H, m), 7.52 (2H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),

7.57 (2H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),

8.22 (1H, dt, $J=6.3, 1.6\text{ Hz}$),

8.44 (1H, t, $J=1.6\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 484 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$],

486 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$].

元素分析 : $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値 : C, 58.47 ; H, 4.70 ; Cl, 7.19 ; N, 8.52 ;

S, 6.50.

分析値 : C, 58.49 ; H, 4.66 ; Cl, 7.40 ; N, 8.54 ;

S, 6.56.

[実施例 27] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 17 と同様の反応により、参考例 8 で得られた 4-(3-ピリジル) 安息香酸 塩酸塩、参考例 31 で得られた 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.08-3.29 (4H, br),

3. 42-3. 85 (4H, br),
 7. 35 (1H, d, $J=15.6$ Hz),
 7. 43 (1H, d, $J=15.6$ Hz),
 7. 52 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7. 59 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 80-7. 93 (5H, m),
 8. 54 (1H, d, $J=6.8$ Hz),
 8. 78 (1H, d, $J=4.5$ Hz),
 9. 13 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z : 468 [(M+H)⁺, $C\ell^{35}$],
 470 [(M+H)⁺, $C\ell^{37}$].

元素分析: $C_{24}H_{22}C\ell N_3O_3S \cdot HC\ell \cdot 1.3H_2O$ として、

計算値: C, 54.61; H, 4.89; N, 7.96;

$C\ell$, 13.43; S, 6.07.

分析値: C, 54.82; H, 4.80; N, 7.91;

$C\ell$, 13.14; S, 6.14.

[実施例28] 3-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-1-メチルピリジニウム ヨウ化物

実施例12と同様の反応により、実施例5で得られた1-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-3-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.50-3.80 (8H, m),
 4.44 (3H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7.84 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),
 7.94 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.10-8.30 (4H, m).

8. 51 (1H, s), 8. 90 (1H, d, $J=7. 8\text{ Hz}$),

9. 01 (1H, d, $J=5. 9\text{ Hz}$), 9. 45 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 506 [(M+H)⁺, C₂₁H₁₆N₂O₄S],

508 [(M+H)⁺, C₂₁H₁₈N₂O₄S].

[実施例 29] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、参考例 38 で得られた 2-ヒドロキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 90-3. 40 (8H, m),

7. 25-7. 40 (3H, m), 7. 70-7. 80 (1H, m),

7. 80-7. 90 (1H, m), 8. 15-8. 25 (3H, m),

8. 25-8. 35 (2H, m), 8. 50-8. 60 (1H, m),

8. 91 (2H, d, $J=6. 4\text{ Hz}$), 10. 41 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 535 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₂N₂O₄S],

537 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₄N₂O₄S].

元素分析: C₂₆H₂₂N₂O₄S · 1. 1 HCl · 1. 7 H₂O として、

計算値: C, 53. 96; H, 4. 62; N, 7. 26;

Cl, 12. 86; S, 5. 54.

分析値: C, 53. 62; H, 4. 58; N, 7. 34;

Cl, 13. 10; S, 5. 94.

[実施例 30] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、参考例 41 で得られた 3-メトキシ-4-(4-ピリジル)安息香酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]

ル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.00–4.00 (8H, m),

3.81 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.17 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.83 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

8.04 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$),

8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25–8.30 (2H, m),

8.52 (1H, s), 8.85 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 522 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}^{\text{H}_{24}}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$],

524 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{27}^{\text{H}_{24}}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{ HCl} \cdot 1.7\text{ H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 55.74; H, 4.89; N, 7.22;

Cl, 10.97; S, 5.51.

分析値: C, 55.59; H, 4.90; N, 7.23;

Cl, 10.90; S, 5.52.

[実施例31] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-ヒドロキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

三臭化ホウ素 (115 μl) をジクロロメタン (1m ℓ) に溶解し、外温約-78 $^{\circ}\text{C}$ にて、実施例30で得られた1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-メトキシ-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン (105mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン4m ℓ) を滴下し、徐々に室温に昇温しながら23時間攪拌した。ジクロロメタンおよび水を加えてしばらく攪拌し、これに炭酸水素ナトリウムを加えて液性をアルカリ性として有機層を分取した。さらに、水層からジクロロメタンで抽出し、有機層をあ

わせて、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン～3%メタノール-ジクロロメタン）にて精製した。得られた粗精製物をテトラヒドロフランに溶解し、塩酸エタノールを加えて固化させて濾取した。これを水とメタノールの混合溶媒に溶解し、不溶物を濾去した後に、濾液を減圧留去して標題化合物（36mg, 30%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.00–3.80 (8H, m),
 6.85–6.95 (1H, m), 7.01 (1H, d, $J=1.4\text{ Hz}$),
 7.49 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.81 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$),
 7.94 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$),
 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25–8.30 (2H, m),
 8.51 (1H, s), 8.75 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),
 10.67 (1H, s).

$\text{MS (FAB)} m/z$: 508 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2]^+$,
 510 $[(\text{M}+\text{H})^+, \text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2]^+$.

【実施例32】 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例7と同様の反応により、4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジンを原料とし、保護基を除去した後、実施例4と同様に、4-(4-ピリジル)安息香酸 塩酸塩との反応により標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.80–1.10 (3H, m),
 3.00–4.00 (8H, m), 4.60–4.80 (1H, m).

7. 42 (2H, d, $J=7.8$ Hz),
 7. 47 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7. 50–7. 60 (1H, m),
 7. 64 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 70–7. 80 (1H, m),
 7. 85–7. 95 (3H, m), 8. 33 (1H, s),
 8. 69 (2H, s).

MS (FAB) m/z : 564 [(M+H)⁺, Cl³⁵],
 566 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

元素分析: C₂₃H₂₈ClN₃O₅S · 0. 3H₂Oとして、

計算値: C, 60. 78; H, 4. 70; N, 7. 33; Cl, 6. 80;
 S, 5. 60.

分析値: C, 60. 84; H, 4. 84; N, 6. 98; Cl, 7. 03;
 S, 5. 70.

[実施例33] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン-2-カルボン酸

実施例3と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-4-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 70–5. 00 (7H, m),
 7. 40–7. 50 (2H, m), 7. 65–7. 75 (2H, m),
 7. 85–8. 25 (8H, m), 8. 50–8. 60 (2H, m),
 8. 80–8. 95 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 536 [(M+H)⁺, Cl³⁵],
 538 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

元素分析: C₂₇H₂₂ClN₃O₅S · 0. 3HCl · H₂Oとして、

計算値: C, 57. 40; H, 4. 34; N, 7. 44; Cl, 8. 16;
 S, 5. 68.

分析値: C, 57.16; H, 4.35; N, 7.36; Cl, 7.92;
S, 6.08

[実施例34] 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-3-イル)ベンゾイル]ピペラジン

実施例2と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.30 (3H, m),
2.60-4.60 (8H, m), 5.33 (1H, br),
7.40-7.55 (3H, m), 7.70-7.85 (4H, m),
8.05-8.10 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.25-8.30 (2H, m), 8.50-8.65 (2H, m),
8.91 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 564. [(M+H) $^+$; Cl^{35}],

566 [(M+H) $^+$; Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 60.40; H, 4.74; N, 7.29; Cl, 6.76;

S, 5.56.

分析値: C, 60.67; H, 4.61; N, 7.30; Cl, 6.89;

S, 5.51.

[実施例35] 2-ガルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-3-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例3と同様に、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-3-イル)ベンゾイル]ピペラジン (426 mg) を原料として、エステルを加水分解して粗生成物を得たのち、これをN, N-ジメチルホルムアミド (35 ml) に懸濁させた。氷冷下、

ジ-tert-ブチルジカーボネイト (646mg、ピリジン (370 μ l) および炭酸水素アンモニウム (196mg) を加えて室温にて19時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4% メタノール-ジクロロメタン) で精製し、溶出物をテトラヒドロフランに溶解して、塩酸エタノールで固化させて、ろ取した。これを水とメタノールの混合溶液に溶解して不溶物を濾去し、濾液を減圧留去して標題化合物 (302mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.30–4.50 (6H, m),

5.08 (1H, br), 7.40–7.60 (2H, m),

7.65–7.85 (3H, m), 7.92 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$),

8.00–8.10 (1H, m), 8.20 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

8.25–8.35 (2H, m), 8.49 (1H, s),

8.80 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$),

8.88 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 9.25 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 535 [$(M+H)^+$, $C\ell^{35}$],

537 [$(M+H)^+$, $C\ell^{37}$].

元素分析: $C_{27}H_{23}C\ell N_4O_4S \cdot 1.1HCl \cdot 1.7H_2O$ として、

計算値: C, 53.54; H, 4.58; N, 9.25;

$C\ell$, 12.29; S, 5.29.

分析値: C, 53.36; H, 4.71; N, 9.07;

$C\ell$, 12.17; S, 5.50.

[実施例36] 2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例35と同様に、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイ

ル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30–2.70 (2H, m),
 3.20–3.80 (2H, m), 4.10–4.50 (2H, m),
 5.07 (1H, br s), 7.40–7.55 (2H, m),
 7.60–7.65 (1H, m), 7.67 (1H, s),
 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 7.78 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 8.04 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.20 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25–8.35 (4H, m),
 8.49 (1H, s), 8.95 (2H, d, $J=5.4\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 535 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$],
 537 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 53.70; H, 4.61; N, 9.28;

Cl, 11.74; S, 5.31.

分析値: C, 53.87; H, 4.40; N, 8.89;

Cl, 11.81; S, 5.23.

【実施例37】 4-[4-[2-カルバモイル-4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

実施例7と同様の反応により、2-カルバモイル-4-[6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30–4.50 (6H, m),
 5.04 (1H, br), 7.30–7.90 (10H, m),
 8.10–8.30 (5H, m), 8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 551 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₃ClN₄O₅S],

553 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₅ClN₄O₅S].

元素分析 : C₂₇H₂₃ClN₄O₅S · 0.8 H₂Oとして、

計算値 : C, 57.35 ; H, 4.39 ; N, 9.91 ; Cl, 6.27 ;

S, 5.67.

分析値 : C, 57.64 ; H, 4.50 ; N, 9.48 ; Cl, 6.37 ;

S, 5.71.

[実施例 38] 4- [4- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -2-エトキシカルボニルピペラジーン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例 37 と同様の反応により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30-1.40 (3H, m),

2.30-4.70 (8H, m), 5.47 (1H, br s),

7.40-7.80 (8H, m), 7.92 (1H, s),

7.94 (2H, s), 8.26 (2H, d, J=6.8 Hz),

8.48 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 580 [(M+H)⁺, C₂₉H₂₅ClN₃O₆S],

582 [(M+H)⁺, C₂₉H₂₇ClN₃O₆S].

元素分析 : C₂₉H₂₅ClN₃O₆S · 1.3 H₂Oとして、

計算値 : C, 57.72 ; H, 4.78 ; N, 6.96 ; Cl, 5.87 ;

S, 5.31.

分析値 : C, 57.99 ; H, 4.75 ; N, 6.56 ; Cl, 5.98 ;

S, 5.43.

[実施例 39] 4- [4- [[2-カルボキシ-4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジーン-1-イル] カルボニル] フェニル] ピリジン N-オキシド

実施例 3 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30–4.50 (6H, m),
 5.22 (1H, br s), 7.35–7.50 (2H, m),
 7.70–7.90 (6H, m), 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.25–8.30 (4H, m), 8.53 (1H, s),
 13.42 (1H, br).

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{S} \cdot 0.2\text{HCl} \cdot 1.7\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 54.97; H, 4.37; N, 7.12; Cl, 7.21;
 S, 5.44.

分析値: C, 55.07; H, 4.40; N, 6.82; Cl, 7.16;
 S, 5.47.

[実施例 40] 2-カルバモイル-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

2-カルバモイル-4-[[2-(4-クロロフェニル)-2-エトキシエチル]スルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 2 および実施例 35 と同様の反応により、標題化合物を得た。

2-カルバモイル-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.80–4.80 (6H, m),
 5.32 (1H, br), 7.04 (1H, d, $J=15.6\text{ Hz}$),
 7.40–7.50 (3H, m), 7.60–7.80 (4H, m),
 7.95–8.05 (2H, m), 8.20 (2H, br),
 8.81 (2H, br).

MS (FAB) m/z : 511 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{25}$],
 513 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{27}$].

元素分析: $C_{25}H_{23}ClN_4O_4S \cdot 0.9HCl \cdot 1.8H_2O$ として、

計算値: C, 52.11; H, 4.81; N, 9.72;

Cl, 11.69.

分析値: C, 52.28; H, 4.83; N, 9.44;

Cl, 11.51.

2-カルバモイル-4-[[2-(4-クロロフェニル)-2-エトキシエチル] スルホニル] -1-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン
塩酸塩

1H -NMR (CD_3OD) δ : 1.10-1.20 (3H, m),

2.95-4.70 (6H, m), 5.34 (1H, br),

7.38 (4H, s), 7.65-7.85 (2H, m),

8.05-8.15 (2H, m), 8.40-8.50 (2H, m),

8.91 (2H, d, $J=5.9Hz$).

MS (FAB) m/z : 557 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

559 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $C_{27}H_{29}ClN_4O_4S \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として、

計算値: C, 50.78; H, 5.52; N, 8.77;

Cl, 11.10; S, 5.02.

分析値: C, 50.61; H, 5.38; N, 8.68;

Cl, 11.27; S, 5.07.

[実施例41] 1-[trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシルメチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、標題化合物を得た。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 0.80-1.00 (4H, m),

1.48 (1H, m), 1.60-1.90 (5H, m),

2. 60 (2H, m), 2. 90-3. 10 (4H, m),

3. 14 (2H, m), 3. 52 (2H, m), 3. 77 (2H, m),

7. 75 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0$ Hz),

7. 85 (1H, d, $J=8. 8$ Hz), 7. 99 (3H, br),

8. 21 (1H, d, $J=8. 8$ Hz), 8. 30-8. 40 (2H, m),

8. 56 (1H, s), 10. 46 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 436 [(M+H)⁺, C₂₂H₃₀N₂O₂S],

438 [(M+H)⁺, C₂₂H₃₀N₂O₂S].

元素分析: C₂₂H₃₀N₂O₂S · 2HCl · 3/4H₂Oとして、

計算値: C, 50. 58; H, 6. 46; N, 8. 04;

C₂₂, 20. 36; S, 6. 14.

分析値: C, 50. 74; H, 6. 48; N, 7. 76;

C₂₂, 20. 09; S, 6. 19.

[実施例42] 1-[trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボ
ニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン
塩酸塩

実施例7と同様に、1-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボ
ニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレ
ン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0. 90-1. 00 (2H, m),

1. 20-1. 40 (2H, m), 1. 48 (1H, m),

1. 50-1. 70 (2H, m), 1. 70-1. 90 (2H, m),

2. 44 (1H, m), 2. 59 (2H, m), 2. 96 (4H, m),

3. 55 (4H, m), 7. 72 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0$ Hz),

7. 81 (1H, d, $J=8. 3$ Hz), 7. 90 (3H, br),

8. 16 (1H, d, $J=8. 8$ Hz), 8. 20-8. 30 (2H, m),

8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 450 [(M+H)⁺, C₁₇³⁵],

452 [(M+H)⁺, C₁₇³⁷].

元素分析: C₂₂H₂₈ClN₃O₃S · 0.9HCl · 1.5H₂Oとして、

計算値: C, 51.83; H, 6.31; N, 8.24;

Cl, 13.21; S, 6.29.

分析値: C, 51.63; H, 6.22; N, 7.97;

Cl, 13.32; S, 6.17.

[実施例43] 1-[N-[trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、1-[N-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]グリシル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80-1.00 (2H, m),

1.20-1.40 (2H, m), 1.50 (1H, m),

1.60-1.80 (4H, m), 2.10 (1H, m),

2.62 (2H, m), 2.90-3.10 (4H, m),

3.40-3.60 (4H, m), 3.83 (2H, d, J=5.4 Hz),

7.70-7.90 (3H, m), 7.93 (3H, br),

8.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.20-8.30 (2H, m),

8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 507 [(M+H)⁺, C₁₇³⁵],

509 [(M+H)⁺, C₁₇³⁷].

元素分析: C₂₄H₃₁ClN₄O₄S · HClとして、

計算値: C, 53.04; H, 5.93; N, 10.31;

Cl, 13.05; S, 5.90.

分析値: C, 52.90; H, 5.98; N, 10.29;

Cl, 12.98; S, 5.91.

[実施例44] 1-[trans-4-(アミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[trans-4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキシルカルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90-1.10 (2H, m),

1.30-1.50 (2H, m), 1.50-1.90 (7H, m),

2.40-2.80 (3H, m), 3.20-3.70 (8H, m),

7.60-7.70 (1H, m), 7.80-8.00 (4H, m),

8.10-8.20 (1H, m), 8.20-8.30 (2H, m),

8.52 and 8.53 (1H, each s).

MS (FAB) m/z : 464 [(M+H) $^+$, C $_{25}$],

466 [(M+H) $^+$, C $_{27}$].

元素分析: C $_{25}$ H $_{30}$ N $_2$ O $_3$ S \cdot HC l として、

計算値: C, 55.20; H, 6.24; N, 8.40;

Cl, 14.17; S, 6.41.

分析値: C, 55.42; H, 6.18; N, 8.26;

Cl, 14.11; S, 6.53.

[実施例45] 1-[4-(アミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[4-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメ

チル) ベンゾイル] - 4 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]
 ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.00-3.20 (4H, br),
 3.30-3.80 (4H, br), 4.03 (2H, s),
 7.37 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),
 7.50 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),
 7.72 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.82 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20-8.40 (2H, m),
 8.43 (3H, br), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 444 [(M+H) $^+$, $C_{22}H_{22}N_3O_3S$],
 446 [(M+H) $^+$, $C_{22}H_{22}N_3O_3S$].

元素分析: $C_{22}H_{22}N_3O_3S \cdot HCl \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 53.02; H, 5.06; N, 8.43;

$C_{22}H_{22}N_3O_3S$, 14.23; S, 6.43.

分析値: C, 53.06; H, 5.30; N, 8.32;

$C_{22}H_{22}N_3O_3S$, 14.20; S, 6.44.

[実施例46] 1-[3-(アミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

3-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)安息香酸メチルを原料として、実施例3と同様にエステルを加水分解した後、実施例4、実施例7と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.07 (4H, br),
 3.20-3.80 (4H, br), 4.00 (2H, s),
 7.30-7.60 (4H, m), 7.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.10-8.60 (7H, m).

MS (FAB) m/z : 444 $[(M+H)^+, Cl^{35}]$,

446 $[(M+H)^+, Cl^{37}]$.

元素分析: $C_{22}H_{22}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$ として、

計算値: C, 54.49; H, 4.88; N, 8.67;

Cl, 14.62; S, 6.61.

分析値: C, 54.64; H, 4.95; N, 8.52;

Cl, 14.59; S, 6.70.

【実施例47】 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-[N-(1-ピロリン-2-イル)アミノメチル]ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

2-メトキシ-1-ピロリン (35mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、1-[3-(アミノメチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩 (0.10g)、トリエチルアミン (44 μ l) を加えて室温にて3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、メタノールで希釈後、1規定塩酸を加えてから溶媒を減圧留去した。得られた残さをゲル濾過クロマトグラフィー (Sephadex LH-20, $\phi 15 \times 300$ mm, メタノール) で精製後、メタノールとエーテルの混合溶媒より固化させて無色固体 (0.11g, 91%) を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.04 (2H, m),

2.81 (2H, t, $J=7.8$ Hz), 3.18 (4H, br),

3.20-3.80 (5H, m), 4.10 (1H, br),

4.51 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.30-7.50 (4H, m),

7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

8.18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.20-8.30 (2H, m),

8.50 (1H, s), 10.01 (1H, t, $J=5.9$ Hz),

10.06 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 511 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₇N₄O₃S]⁺, C₂₆H₂₇N₄O₃S]⁺.

513 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₇N₄O₃S]⁺.

元素分析: C₂₆H₂₇N₄O₃S · HCl · CH₃OH · 4/5 H₂Oとして、

計算値: C, 54.60; H, 5.70; N, 9.43;

Cl, 11.94; S, 5.40.

分析値: C, 54.84; H, 5.47; N, 9.13;

Cl, 11.86; S, 5.48.

[実施例48] 1-[4-(2-アミノエチル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[4-[2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エチル]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.90-3.20 (8H, m),

3.40-3.90 (4H, br), 7.28 (4H, s),

7.72 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz),

7.81 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

8.02 (3H, br), 8.17 (1H, d, J=8.3 Hz),

8.20-8.30 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 458 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₄N₃O₃S]⁺, C₂₃H₂₄N₃O₃S]⁺.

460 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₄N₃O₃S]⁺.

元素分析: C₂₃H₂₄N₃O₃S · HCl · 1/2 CH₃OH · 1/2 H₂Oとして、

計算値: C, 54.34; H, 5.43; N, 8.09;

Cl, 13.65; S, 6.17.

分析値: C, 54.43; H, 5.26; N, 7.92;

C_ℓ. 13. 58 ; S. 6. 24.

[実施例49] 1- [[(6RS) -6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1- [[(6RS) -6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 30-1. 50 (1H, m),

1. 90-2. 10 (2H, m), 2. 40-2. 60 (1H, m),

2. 60-3. 00 (5H, m), 3. 03 (4H, m),

3. 40-3. 80 (4H, br), 7. 00-7. 10 (3H, m),

7. 73 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz),

7. 81 (1H, dd, J=8. 8, 1. 5Hz),

8. 05 (3H, br), 8. 18 (1H, d, J=8. 3Hz),

8. 20-8. 30 (2H, m), 8. 49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 498 [(M+H)⁺, C_ℓ³⁵],

500 [(M+H)⁺, C_ℓ³⁷].

元素分析 : C₂₈H₂₈ClN₃O₃S · HCl · 3/2H₂Oとして、

計算値 : C, 55. 61 ; H, 5. 74 ; N, 7. 48 ;

検出値 : C_ℓ, 12. 63 ; S, 5. 71.

分析値 : C, 55. 64 ; H, 5. 53 ; N, 7. 77 ;

C_ℓ, 12. 79 ; S, 5. 76.

[実施例50] 1- [[(6RS) -6-アミノメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル] メチル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様に、1-[[(6RS) -6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30-1.50 (1H, m),
 2.00-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (1H, m),
 2.60-3.00 (7H, m), 3.00-3.20 (2H, m),
 3.30-3.50 (2H, m), 3.82 (2H, m),
 4.22 (2H, br), 7.00-7.10 (1H, m),
 7.25 (2H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),
 8.00-8.40 (6H, m), 8.52 (1H, s),
 11.08 (1H, br).

MS (FAB) m/z : 484 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$],
 486 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl}$ として

計算値: C, 56.07; H, 5.79; N, 7.54;

Cl, 19.10; S, 5.76.

分析値: C, 56.04; H, 5.79; N, 7.52;

Cl, 18.95; S, 5.80.

[実施例 51] 1-[[(2RS) -6-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様に、1-[[(2RS) -6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.30–1.50 (1H, m),
 2.00–2.20 (1H, m), 2.20–2.40 (1H, m),
 2.40–2.60 (1H, m), 2.75 (2H, m),
 2.90–3.30 (7H, m), 3.60–3.70 (2H, m),
 3.70–4.00 (4H, m), 7.04 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),
 7.10–7.30 (2H, m), 7.74 (1H, m),
 7.86 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20–8.50 (6H, m),
 8.56 (1H, s), 10.69 (1H, br).

$\text{MS (FAB)} m/z$: 484 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$],
 486 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 55.18; H, 5.88; N, 7.42;

C, 18.79; S, 5.66.

分析値: C, 55.34; H, 5.70; N, 7.31;

C, 18.76; S, 5.85.

[実施例52] 1-[[(2RS)-6-アミノメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[[(2RS)-6-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル] カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.55 (1H, m),
 1.80–1.90 (1H, m), 2.60–2.90 (4H, m),
 2.90–3.10 (5H, m), 3.50–3.80 (4H, m),

3. 90 (2H, s), 7. 05 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
7. 10-7. 20 (2H, m), 7. 71 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
7. 82 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 10-8. 40 (6H, m),
8. 50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 498 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₈N₃O₃S],

500 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₈N₃O₃S].

元素分析: C₂₆H₂₈N₃O₃S · 1. 2HCl · 0. 8H₂Oとして、

計算値: C, 56. 15; H, 5. 58; N, 7. 55;

C₂₆, 14. 02; S, 5. 76.

分析値: C, 55. 93; H, 5. 22; N, 7. 37;

C₂₆, 14. 26; S, 5. 70.

[実施例53] 1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]
-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ
メチル)ナフタレン-2-イル]カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン
-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 10 (4H, br),

3. 30-3. 90 (4H, br), 4. 18 (2H, s),

7. 46 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7. 69 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7. 73 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7. 83 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7. 89 (1H, s), 7. 90-8. 00 (3H, m),

8. 19 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 20-8. 30 (2H, m),

8. 50 (4H, br s).

MS (FAB) m/z : 494 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₈N₃O₃S],

496 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₄ClN₃O₃S]⁺.

元素分析: C₂₆H₂₄ClN₃O₃S · HCl · 3/4 H₂Oとして、

計算値: C, 57.41; H, 4.91; N, 7.72;

Cl, 13.03; S, 5.89.

分析値: C, 57.40; H, 4.87; N, 7.71;

Cl, 13.09; S, 5.89.

[実施例54] 1-[(7-アミノメチルナフタレン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[[7-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ナフタレン-2-イル]メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.92 (2H, m),

3.22 (2H, m), 3.83 (2H, m),

4.20 (2H, d, J=5.4 Hz), 4.51 (2H, br),

7.60-7.90 (4H, m), 7.90-8.40 (7H, m),

8.52 (1H, s), 8.57 (3H, br),

11.52 (1H, br).

MS (FAB) m/z: 480 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₄ClN₃O₃S]⁺,

482 [(M+H)⁺, C₂₆H₂₄ClN₃O₃S]⁺.

元素分析: C₂₆H₂₄ClN₃O₂S · 2HCl · 1/4 H₂Oとして、

計算値: C, 56.02; H, 5.15; N, 7.54;

Cl, 19.08; S, 5.75.

分析値: C, 55.88; H, 5.45; N, 7.34;

Cl, 18.90; S, 5.69.

[実施例55] 1-[(6-アミノメチルナフタレン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-6-メトキシカルボニルナフタレンを原料として、実施例3、実施例4、実施例7と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.09 (4H, br),

3.40-3.90 (4H, br), 4.19 (2H, s),

7.47 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.66 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.73 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$),

7.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.90-8.10 (4H, m),

8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20-8.30 (2H, m),

8.40-8.60 (4H, m).

MS (FAB) m/z : 494 [(M+H) $^+$, $\text{C}\ell^{35}$],

496 [(M+H) $^+$, $\text{C}\ell^{37}$].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{C}\ell\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O} \cdot 1/5\text{Et}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 57.60; H, 5.14; N, 7.52;

$\text{C}\ell$, 12.69; S, 5.74.

分析値: C, 57.64; H, 5.10; N, 7.12;

$\text{C}\ell$, 12.69; S, 5.82.

[実施例56] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン塩酸塩

実施例7と同様に、1-[4-[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.05-2.25 (2H, m),

3.00-3.10 (4H, m), 3.20-3.70 (8H, m),

5. 16 (1H, br s), 6. 95 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7. 31 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7. 70-7. 75 (1H, m),
 7. 82 (1H, dd, $J=8.5, 1.7$ Hz),
 8. 18 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 20-8. 30 (2H, m),
 8. 50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 [(M+H)⁺, C₂₅],

502 [(M+H)⁺, C₂₇].

[実施例57] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-[[[(3S)-ピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン塩酸塩

実施例56と同様に、1-[3-[[[(3S)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 00-2. 20 (2H, m),
 2. 95-3. 15 (4H, m), 3. 20-3. 80 (8H, m),
 5. 11 (1H, br s), 6. 90-6. 95 (3H, m),
 7. 00-7. 05 (1H, m), 7. 30-7. 35 (1H, m),
 7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 81 (1H, dd, $J=8.5, 1.7$ Hz),
 8. 18 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25-8. 30 (2H, m),
 8. 50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 [(M+H)⁺, C₂₅],

502 [(M+H)⁺, C₂₇].

元素分析: C₂₅H₂₆ClN₃O₄S · HCl · H₂Oとして、

計算値: C, 54. 15; H, 5. 27; N, 7. 58;

C_ℓ, 12.79; S, 5.78.

分析値: C, 53.84; H, 5.19; N, 7.33;

C_ℓ, 12.72; S, 5.86.

[実施例58] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-[[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン塩酸塩

実施例56と同様に、1-[4-[[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.05-2.25 (2H, m),
3.00-3.10 (4H, m), 3.20-3.70 (8H, m),
5.16 (1H, br s), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.31 (2H, d, J=8.8 Hz),
7.74 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),
7.82 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz),
8.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.25-8.30 (2H, m),
8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 500 [(M+H)⁺, C_ℓ³⁵],
502 [(M+H)⁺, C_ℓ³⁷].

元素分析: C₂₅H₂₆C_ℓN₃O₄S · 1.2 HCl · 0.8 H₂Oとして、

計算値: C, 53.80; H, 5.20; N, 7.53;

C_ℓ, 13.97; S, 5.74.

分析値: C, 53.84; H, 5.05; N, 7.51;

C_ℓ, 13.79; S, 5.74.

[実施例59] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-[[(3R)-ピロリジン-3-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン

塩酸塩

実施例 56 と同様に、を原料として、1- [3- [[(3R)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] オキシ] ベンゾイル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00-2.20 (2H, m),

2.95-3.15 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m),

5.11 (1H, br s), 6.90-6.95 (2H, m),

7.00-7.05 (1H, m), 7.30-7.35 (1H, m),

7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.82 (1H, dd, $J=8.8, 1.5\text{ Hz}$),

8.18 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25-8.30 (2H, m),

8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 500 [(M+H) $^+$, $C_{25}H_{26}N_3O_4S$],

502 [(M+H) $^+$, $C_{25}H_{26}N_3O_4S$].

元素分析: $C_{25}H_{26}N_3O_4S \cdot HCl \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 54.15; H, 5.27; N, 7.58;

Cl, 12.79; S, 5.78.

分析値: C, 53.91; H, 5.14; N, 7.37;

Cl, 12.62; S, 5.67.

[実施例 60] 1- [4- (2-アミノピリミジン-5-イル) ベンゾイル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、4- (2-アミノ-5-ピリミジル) 安息香酸、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.06 (4H, br),

3. 56 and (each 2H, br),
 4. 70-5. 45 (3H, br),
 7. 40 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7. 67 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 7. 73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 82 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 27 (1H, s),
 8. 28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 50 (1H, s),
 8. 72 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 508 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₂ClN₅O₃S],

510 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₂ClN₅O₃S].

元素分析: C₂₅H₂₂ClN₅O₃S · 1. 1HCl · 0. 7H₂Oとして、

計算値: C, 53. 55; H, 4. 40; Cl, 13. 28;

N, 12. 49; S, 5. 72

分析値: C, 53. 59; H, 4. 58; Cl, 13. 02;

N, 12. 58; S, 5. 89.

[実施例61] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
 [(ピペリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン塩酸塩

実施例7と同様に、1-[(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)アセチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 25 (2H, m),

1. 71 (2H, m), 1. 87 (1H, m),

2. 20 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 2. 78 (2H, br),

2. 96 (4H, br s), 3. 14 (2H, m),

3. 52 (4H, br s), 4. 02 (2H, br).

7. 73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 81 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 28 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 26 (1H, s),
 8. 50 (1H, s), 8. 54 (1H, br), 8. 75 (1H, br).
 MS (FAB) m/z : 436 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆ClN₂O₃S],
 438 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆ClN₂O₃S].

元素分析: C₂₁H₂₆ClN₂O₃S · 1. 1HCl · 1. 1H₂Oとして、

計算値: C, 50. 86; H, 5. 96; Cl, 15. 01;

N, 8. 47; S, 6. 47.

分析値: C, 51. 07; H, 5. 74; Cl, 14. 75;

N, 8. 36; S, 6. 50.

[実施例62] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[3-(ピペリジン-4-イル)プロピオニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[(3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)プロピオニル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) δ : 1. 29 (2H, m),
 1. 50 (1H, m), 1. 51 (2H, m), 1. 89 (2H, m),
 2. 36 (2H, m), 2. 88 (2H, m), 3. 08 (4H, m),
 3. 64 (4H, m), 4. 04 (2H, br),
 7. 58 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 8. 05 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 06 (1H, s),
 8. 09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 42 (1H, s).
 MS (FAB) m/z : 450 [(M+H)⁺, C₂₁H₂₆ClN₂O₃S],

452 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₀]⁺.

元素分析: C₂₂H₂₀ClN₃O₃S · 1.8 HCl · 0.9 H₂Oとして、

計算値: C, 49.68; H, 5.99; Cl, 18.66;

N, 7.90; S, 6.03.

分析値: C, 49.45; H, 5.70; Cl, 18.63;

N, 7.72; S, 6.04.

[実施例63] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[(E)-3-(ピリジン-3-イル)プロペノイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例4と同様に、(E)-3-(3-ピリジル)アクリル酸、1-[(6-
クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標
題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.03 (4H, m),
3.69 (2H, br), 3.85 (2H, br), 7.51 (2H, s),
7.70 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),
7.83 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),
7.89 (1H, dd, J=7.8, 5.4 Hz),
8.16 (1H, d, J=8.8 Hz),
8.22 (1H, d, J=2.0 Hz),
8.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (1H, s),
8.67 (1H, d, J=7.8 Hz),
8.77 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.13 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 442 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₀]⁺,

444 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₀]⁺.

元素分析: C₂₂H₂₀ClN₃O₃S · HCl · 1/4 H₂Oとして、

計算値: C, 54.72; H, 4.49; N, 8.70;

Cl, 14.68; S, 6.64.

分析値 : C, 54.81; H, 4.43; N, 8.54;

Cl, 14.68; S, 6.74.

[実施例 64] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(E)-3-(ピリジン-4-イル)プロペノイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様に、(E)-3-(4-ピリジル)アクリル酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.03 (4H, m),

3.68 (2H, br), 3.82 (2H, br), 5.76 (1H, s),

7.48 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),

7.65 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),

7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

8.11 (2H, br s), 8.16 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8.24 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8.52 (1H, s), 8.82 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 442 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

444 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 54.82; H, 4.48; Cl, 14.71;

N, 8.72; S, 6.65.

分析値: C, 54.77; H, 4.41; Cl, 14.71;

N, 8.50; S, 6.77.

[実施例 65] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(ピリジン-4-イル)アセチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様に、4-ピリジル酢酸 塩酸塩、1-[(6-クロロナフタレ

ン-2-イル) スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.99 (2H, br),

3.04 (2H, br), 3.57 (2H, br),

3.62 (2H, br), 4.00 (2H, s),

7.71 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$),

7.74 (1H, dd, $J=8.8, 3.0\text{ Hz}$),

7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

8.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, s),

8.29 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.53 (1H, s),

8.72 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$).

MS (FAB) m/z : 430 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$],

432 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 53.46; H, 4.61; Cl, 15.03; N, 8.91; S, 6.80.

分析値: C, 53.28; H, 4.49; Cl, 15.18; N, 8.91; S, 6.75.

分析値: C, 53.28; H, 4.49; Cl, 15.18; N, 8.91; S, 6.75.

N, 8.91; S, 6.75.

[実施例66] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[4-[(3RS)-ピロリジン-3-イル] ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[4-[(3RS)-1-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-3-イル] ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.85-1.95 (1H, m),

2.30-2.40 (1H, m), 3.00-3.90 (13H, m),

7.72 (1H, dd, $J=8.6, 2.2\text{ Hz}$),

7.80 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7. 29 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 35 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

8. 18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25–8. 30 (2H, m),

8. 49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 484 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₆ClN₃O₃S],

486 [(M+H)⁺, C₂₅H₂₆ClN₃O₃S].

元素分析: C₂₅H₂₆ClN₃O₃S · HCl · 3/2 H₂Oとして、

計算値: C, 54.84; H, 5.52; N, 7.67;

Cl, 12.95; S, 5.86.

分析値: C, 55.00; H, 5.53; N, 7.48;

Cl, 13.23; S, 5.97.

[実施例67] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(イソキノリン-7-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

7-イソキノリンカルボン酸メチル(206mg)を4規定塩酸に溶解し、4時間加熱還流したのち、溶媒を減圧下留去して得られた残さと、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例4と同様の反応により標題化合物(298mg, 62%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.95–3.25 (4H, m),

3.40–3.60 (2H, m), 3.70–3.90 (2H, m),

7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.84 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

8.05 (1H, d, $J=7.3$ Hz),

8.20 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.25–8.35 (3H, m),

8.41 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 8.45 (1H, s),

8.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, $J=6.4$ Hz),

9.79 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 465 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

467 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₄H₂₀ClN₃O₃S · HCl · 2 · 2H₂Oとして、

計算値 : C, 53.18 ; H, 4.72 ; N, 7.75 ;

Cl, 13.08 ; S, 5.92.

分析値 : C, 53.11 ; H, 4.70 ; N, 7.60 ;

Cl, 13.01 ; S, 6.16.

[実施例68] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[(キノリル-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例4と同様の反応により、キノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロ
ロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題
化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.05 (2H, m),

3.17 (2H, m), 3.62 (2H, m), 3.83 (2H, m),

7.61 (1H, d, J=8.3Hz), 7.60-7.80 (2H, m),

7.80-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=8.3Hz),

8.00 (1H, d, J=7.3Hz),

8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.20-8.40 (2H, m),

8.43 (1H, d, J=8.3Hz), 8.51 (1H, s).

元素分析 : C₂₄H₂₀ClN₃O₃Sとして、

計算値 : C, 61.87 ; H, 4.33 ; N, 9.02 ; Cl, 7.61 ;

S, 6.88.

分析値 : C, 61.76 ; H, 4.20 ; N, 8.73 ; Cl, 7.65 ;

S, 6.99.

[実施例69] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[(4-ヒドロキシキノリン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、4-ヒドロキシキノリン-2-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.00-3.30 (4H, br),
3.53 (2H, br), 3.77 (2H, br), 6.45 (1H, s),
7.48 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.70-7.90 (4H, m),
8.10-8.40 (4H, m), 8.52 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 482 [(M+H) $^+$, $\text{C}\ell^{35}$],

484 [(M+H) $^+$, $\text{C}\ell^{37}$].

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{C}\ell\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 9/10\text{HCl} \cdot 1/3\text{CH}_3\text{OH} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 52.90; H, 4.60; N, 7.61;

$\text{C}\ell$, 12.31; S, 5.80.

分析値: C, 53.17; H, 4.59; N, 7.39;

$\text{C}\ell$, 12.31; S, 6.07.

[実施例 70] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(8-ヒドロキシキノリン-7-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、8-ヒドロキシキノリン-7-カルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.90-3.30 (4H, br),
3.35 (2H, br), 3.79 (2H, br),
7.39 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.53 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.60-7.90 (3H, m),
8.10-8.40 (3H, m), 8.50 (1H, s),
8.60 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

8. 96 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 482 [(M+H)⁺, C₂₄],

484 [(M+H)⁺, C₂₅].

元素分析: C₂₄H₂₀ClN₃O₄S · HCl · CH₃OH · 1/4 H₂Oとして、

計算値: C, 54.11; H, 4.63; N, 7.57;

Cl, 12.78; S, 5.78.

分析値: C, 54.40; H, 4.84; N, 7.66;

Cl, 13.04; S, 5.99.

[実施例71] 1-[(ベンツイミダゾール-5-イル)カルボニル]-4-

[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩

N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル、1-

[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料

として、実施例3、実施例4、実施例10と同様の反応により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.08 (4H, br),

3.30-4.00 (4H, br),

7.48 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.60-7.90 (4H, m),

8.10-8.30 (3H, m), 8.50 (1H, s),

9.51 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 455 [(M+H)⁺, C₂₂],

457 [(M+H)⁺, C₂₃].

元素分析: C₂₂H₁₉ClN₄O₃S · HCl · 5/4 H₂Oとして、

計算値: C, 51.42; H, 4.41; N, 10.90;

Cl, 13.80; S, 6.24.

分析値: C, 51.53; H, 4.40; N, 10.71;

Cl, 13.61; S, 6.40.

[実施例 7 2] 1-[(ベンツイミダゾール-5-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩
N-トリフェニルメチル-5-ベンツイミダゾールカルボン酸メチル、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ホモピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 7 1 と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.67 (1H, m),
1.93 (1H, m), 3.20-3.90 (8H, m),
7.44 (1/2H, m), 7.54 (1/2H, m),
7.68 (1H, m), 7.80-8.00 (3H, m),
8.10-8.30 (3H, m), 8.49 (1/2H, s),
8.55 (1/2H, s),
9.56 and 9.57 (1H, each s).

MS (FAB) m/z : 469 [(M+H) $^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$],

471 [(M+H) $^+$; $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{CH}_3\text{OH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 52.50; H, 4.76; N, 10.51;

Cl, 13.30; S, 6.01.

分析値: C, 52.31; H, 4.66; N, 10.50;

Cl, 13.34; S, 6.01.

[実施例 7 3] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、チアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 ナトリウム塩、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.10-3.30 (4H, m).

3. 84 (2H, m), 4. 32 (2H, m),
 7. 69 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 8. 10-8. 30 (4H, m), 8. 51 (1H, s),
 8. 79 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9. 62 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 473 [(M+H)⁺, C₂₁H₁₇ClN₄O₃S₂],
 475 [(M+H)⁺, C₂₁H₁₇ClN₄O₃S₂].

元素分析: C₂₁H₁₇ClN₄O₃S₂ · HClとして、

計算値: C, 49. 51; H, 3. 56; N, 11. 00;

Cl, 13. 92; S, 12. 59.

分析値: C, 49. 45; H, 3. 71; N, 11. 20;

Cl, 13. 67; S, 12. 55.

[実施例74] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例4と同様の反応により、チアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-カルボニル酸ナトリウム塩、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 30 (4H, m),
 3. 87 (2H, m), 4. 35 (2H, m),
 7. 35 (1H, d, $J=15.6$ Hz),
 7. 40-7. 50 (3H, m), 7. 79 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
 8. 2 (1H, d, $J=5.9$ Hz),
 8. 77 (1H, d, $J=5.9$ Hz), 9. 59 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 449 [(M+H)⁺, C₁₉H₁₇ClN₄O₃S₂],
 451 [(M+H)⁺, C₁₉H₁₇ClN₄O₃S₂].

元素分析: C₁₉H₁₇ClN₄O₃S₂ · 1/2HClとして、

計算値 : C, 48.85 ; H, 3.78 ; N, 11.99 ;

Cl, 11.38 ; S, 13.73.

分析値 : C, 49.18 ; H, 3.80 ; N, 12.20 ;

Cl, 11.05 ; S, 13.84.

[実施例 75] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.82-2.88 (4H, m),

2.91-2.99 (4H, m), 3.28-3.36 (2H, m),

3.47-3.55 (4H, m), 4.02 (2H, br s),

6.58 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.23-7.28 (3H, m), 8.49 (1H, s),

9.42 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 462 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

464 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析 : $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値 : C, 47.02 ; H, 5.20 ; Cl, 18.93 ;

N, 7.48 ; S, 11.41.

分析値 : C, 47.18 ; H, 5.41 ; Cl, 18.59 ;

N, 7.37 ; S, 11.33.

[実施例 76] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-

[trans-3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロペノイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様の反応により、1-[trans-3-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロペノイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.95-3.10 (6H, m),
 3.32-3.51 (3H, m), 3.60-3.80 (3H, m),
 4.12 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),
 7.19 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J=15.1\text{ Hz}$),
 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
 8.22 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.50 (1H, s),
 9.53 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 502 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$],

504 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 52.65; H, 4.79; Cl, 12.95;

N, 7.67; S, 11.71.

分析値: C, 52.36; H, 4.88; Cl, 12.63;

N, 8.01; S, 11.39.

[実施例 77] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[3-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピオニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様の反応により、1- [3- (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピオニル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.80-3.60 (16H, m),
 4.12 (2H, br s), 7.11 (1H, br s),
 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s),
 8.25-8.30 (2H, m), 8.53 (1H, s),
 9.67 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 504 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$],
 506 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.2\text{ HCl} \cdot 1.13\text{ H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 50.46; H, 5.26; Cl, 13.65;
 N, 7.36.

分析値: C, 50.83; H, 5.26; Cl, 13.43;
 N, 6.97.

[実施例 7.8] 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [3- (4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様に、1- [3- (5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) プロピル] -4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90-2.07 (2H, m),

2. 72-2. 80 (2H, m), 2. 82-3. 21 (8H, m),
 3. 35 (2H, br s), 3. 51 (2H, d, $J=11.5$ Hz),
 3. 82 (2H, d, $J=11.5$ Hz), 4. 06 (2H, s),
 6. 66 (1H, s), 7. 74 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),
 7. 85 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),
 8. 20 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25-8. 39 (2H, m),
 8. 55 (1H, s), 9. 50 (2H, br s),
 11. 26 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 490 [$(M+H)^+$, $C\ell^{35}$],
 492 [$(M+H)^+$, $C\ell^{37}$].

元素分析: $C_{24}H_{28}C\ell N_3O_2S_2 \cdot 2HCl \cdot 1.6H_2O$ として、

計算値: C, 48. 71; H, 5. 65; C ℓ , 17. 97;
 N, 7. 10; S, 10. 84.

分析値: C, 49. 01; H, 5. 77; C ℓ , 17. 62;
 N, 6. 96; S, 10. 82.

[実施例79] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[N-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[N-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ :

2. 78-2. 86 (2H, br s), 2. 88-2. 94 (4H, m),
 3. 29-3. 35 (2H, m), 3. 37-3. 42 (4H, m),
 4. 03 (2H, br s), 4. 19 (2H, d, $J=5.4$ Hz),

6. 62 (1H, s), 7. 25 (1H, t, $J=5.4$ Hz),
7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
8. 16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 22–8. 26 (2H, m),
8. 50 (1H, s), 9. 27 (2H, br s).

元素分析: $C_{23}H_{25}ClN_4O_3S_2 \cdot HCl \cdot 1.3H_2O$ として、

計算値: C, 48.90; H, 5.10; Cl, 12.55;

N, 9.92.

分析値: C, 49.02; H, 5.20; Cl, 12.50;

N, 9.76.

[実施例 80] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)
カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 7と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5,
6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]
-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料と
して、標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.99–3.05 (2H, m),
3.08 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 3.35–3.40 (2H, m),
3.71 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 4.11 (2H, s),
7.17 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
8.22–8.28 (3H, m), 8.50 (1H, s),
9.38 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 476 [(M+H) $^+$, C_{26}^{35}],

478 [(M+H) $^+$, C_{26}^{37}].

元素分析: $C_{22}H_{23}ClN_3O_5S_2 \cdot HCl \cdot 3/2 H_2O$ として、

計算値: C, 48.98; H, 4.86; Cl, 13.14;

N, 7.79; S, 11.89.

分析値: C, 48.96; H, 4.67; Cl, 13.21;

N, 7.74; S, 11.93.

[実施例81] 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様の反応により、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニルピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ :

1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.38-2.58 (1H, m),

2.65-2.72 (1H, m), 3.04 (2H, br s),

3.29-3.43 (3H, m), 3.70 (1H, br s),

4.01-4.30 (6H, m), 5.18 (1H, br s),

7.27 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.26 (1H, s),

8.29 (1H, s), 8.54 (1H, s),

9.59 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 548 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

550 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $C_{25}H_{25}N_3ClO_5S_2 \cdot 1.2 HCl \cdot 0.6 H_2O$ として、

計算値: C, 49.83; H, 4.75; Cl, 12.94;

N, 6.97; S, 10.64.

分析値：C, 49.62; H, 4.71; Cl, 13.30;

N, 7.19; S, 10.56.

[実施例82] 2-カルボキシ-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例3と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-エトキシカルボニル-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.30-2.53 (1H, m),

2.58-2.69 (1H, m), 3.04 (2H, br s),

3.29-3.83 (4H, m), 4.07-4.32 (4H, m),

4.90-5.20 (1H, m), 7.03-7.30 (1H, m),

7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),

7.81 (1H, dd, $J=8.8\text{ Hz}$),

8.81 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20-8.29 (2H, m),

8.52 (1H, s), 9.58 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 520 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],

522 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{ClO}_5\text{S}_2 \cdot 1.2\text{HCl} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 47.78; H, 4.32; Cl, 13.49;

N, 7.27; S, 11.09.

分析値: C, 47.41; H, 4.36; Cl, 13.81;

N, 7.14; S, 11.01.

[実施例83] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシイミノメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ

[3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

メタノール (4 ml) に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(5-シアノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン (41 mg) のジクロロメタン溶液 (ジクロロメタン 1 ml) を加え、塩酸ヒドロキシルアミン (28 mg)、トリエチルアミン (0.55 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン〜ジクロロメタン:メタノール=100:3) により精製し、標題化合物 (14 mg, 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.74-2.79 (2H, m), 3.06 (4H, s), 3.35-3.38 (2H, m), 3.71 (4H, s), 4.07 (2H, s), 5.32 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 1.6$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8.8, 1.6$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.23-8.25 (2H, m), 8.33 (1H, br s), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 534 [(M+H) $^+$, $C_{25}H_{22}N_4O$], 536 [(M+H) $^+$, $C_{25}H_{22}N_4O$].

[実施例 84] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[N-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバモイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様の反応により、1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.83 (2H, br s),

2. 99 (4H, br s), 3. 30 (2H, br s),
 3. 54 (4H, br s), 4. 00 (2H, s),
 6. 33 (1H, s), 7. 70 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 82 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 16 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 22 (1H, s),
 8. 26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 50 (1H, s),
 9. 18 (2H, br s), 9. 82 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 491 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₃N₄O₃S₂·HCl³⁵],

493 [(M+H)⁺, C₂₂H₂₃N₄O₃S₂·HCl³⁷].

元素分析: C₂₂H₂₃N₄O₃S₂·HCl³⁵·0.3H₂Oとして、

計算値: C, 49.59; H, 4.65; Cl, 13.31;

N, 10.51; S, 12.03.

分析値: C, 49.32; H, 4.63; Cl, 13.34;

N, 10.81; S, 12.03.

[実施例 85] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[N-メチル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルバモイル]ピペラジンの塩酸塩

実施例 7 と同様の反応により、1-[N-(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)-N-メチルカルバモイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ:

2. 83 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 2. 97 (4H, br s),
 3. 10 (3H, s), 3. 28-3. 41 (6H, m),
 4. 00 (2H, s), 6. 35 (1H, s),
 7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 81 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 23-8. 31 (2H, m),

8. 50 (1H, s), 9. 28 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 505 [(M+H)⁺, $C\ell^{35}$],

507 [(M+H)⁺, $C\ell^{37}$].

元素分析: $C_{23}H_{25}N_4ClO_3S_2 \cdot 1.1HCl \cdot 0.5H_2O$ として,

計算値: C, 49. 85; H, 4. 93; Cl, 13. 43;

N, 10. 11; S, 11. 57.

分析値: C, 49. 55; H, 4. 92; Cl, 13. 23;

N, 10. 13; S, 11. 83.

[実施例 86] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[[5-(1-ピロリン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ
[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 47と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[[4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 07-2. 18 (2H, m),

2. 90-3. 11 (8H, m), 3. 62 (2H, t, $J=6.8$ Hz),

3. 72 (4H, br), 3. 80 (2H, t, $J=5.9$ Hz),

3. 99 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 4. 62 (1H, br s),

4. 73 (1H, br s), 7. 10 (1H, s),

7. 50 (1H, s), 7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

8. 18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 22-8. 28 (2H, m),

8. 51 (1H, s), 10. 37 (1H, br s),

10. 53 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 542 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

544 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₆H₂₇ClN₄O₃S₂ · 1. 3HCl · 0. 4H₂Oとして、

計算値 : C, 52. 25 ; H, 4. 91 ; Cl, 13. 64 ;

N, 9. 37 ; S, 10. 73.

分析値 : C, 52. 34 ; H, 5. 03 ; Cl, 13. 56 ;

N, 9. 36 ; S, 10. 74.

[実施例87] 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-
[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル)
カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1- [(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6,
7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] -
4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料とし
て、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

3. 01 (2H, t, J=5. 9Hz), 3. 11 (4H, br),

3. 44 (2H, br s), 3. 74 (2H, br s),

4. 32-4. 46 (4H, m),

7. 71 (1H, dd, J=8. 8, 2. 0Hz),

7. 83 (1H, dd, J=8. 8Hz, 2. 0Hz),

8. 15 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 23 (1H, s),

8. 26 (1H, d, J=8. 8Hz), 8. 30 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 477 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

479 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₁H₂₁ClN₄O₃S₂ · HCl · 0. 2H₂Oとして、

計算値 : C, 48. 78 ; H, 4. 37 ; Cl, 13. 71 ;

N. 10. 84 : S. 12. 40.

分析値 : C. 48. 60 : H. 4. 50 : Cl. 13. 58 :

N. 10. 62 : S. 12. 29.

[実施例 88] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン

参考例 112、実施例 83 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を得たほか、1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを得た。

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-アミノヒドロキシミノメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2. 77 (2H, br s),

3. 09 (4H, br), 3. 48 (2H, t, $J=5. 4\text{ Hz}$),

3. 73 (2H, br s), 4. 30-4. 50 (4H, m),

5. 61 (1H, br s),

7. 71 (1H, dd, $J=8. 8, 2. 0\text{ Hz}$),

7. 82 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz),
 8. 15 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 22 (1H, d, $J=1.5$ Hz),
 8. 25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 50 (1H, s),
 8. 53 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 535 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₅N₅O₄S₂],
 537 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₇N₅O₄S₂].

1-[(6-カルバモイル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 75 (2H, br s),
 3. 09 (4H, br), 3. 63 (2H, t, $J=5.9$ Hz),
 3. 73 (2H, br s), 4. 39 (2H, br s),
 4. 59 (2H, s), 6. 17 (2H, s),
 7. 70 (1H, dd, $J=8.8$, 2.0 Hz),
 7. 82 (1H, dd, $J=8.8$ Hz, 2.0 Hz),
 8. 14 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 21 (1H, d, $J=1.5$ Hz),
 8. 25 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 520 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₅N₅O₄S₂],
 522 [(M+H)⁺, C₁₈H₁₇N₅O₄S₂].

元素分析: C₂₂H₂₂C₁₈N₅O₄S₂·H₂Oとして、

計算値: C, 49.11; H, 4.50; N, 13.02.

分析値: C, 48.98; H, 4.12; N, 12.83.

[実施例 89] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[[6-(1-ピロリン-2-イル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ

[5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 47 と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.07-2.15 (2H, m),
2.94-3.16 (8H, m), 3.63 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
3.75 (2H, br s) 3.90 (2H, br s),
4.39 (2H, br s), 4.93 (2H, s),
7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
7.83 (1H, dd, $J=8.8\text{ Hz}, 2.0\text{ Hz}$),
8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),
8.22 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$),
8.25 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 544 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$],
546 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$].

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.4\text{ HCl} \cdot \text{CH}_3\text{OH}$ として、

計算値: C, 49.79; H, 5.05; Cl, 13.57;

N, 11.17; S, 10.23.

分析値: C, 49.44; H, 4.78; Cl, 13.63;

N, 10.83; S, 10.15.

[実施例 90] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(6-ホルミル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン

実施例 4 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c] ピ

リジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩、ギ酸を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.74-2.88 (2H, m),
 3.10 (4H, br), 3.31 (2H, s),
 3.66-3.86 (4H, m), 4.64-4.73 (2H, m),
 7.69 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.15-8.22 (2H, m),
 8.24 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.50 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 505 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$],

507 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$].

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 51.95; H, 4.24; Cl, 6.97;

N, 11.02; S, 12.61.

分析値: C, 52.18; H, 4.30; Cl, 6.69;

N, 10.71; S, 12.21.

[実施例91] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (400mg) をジクロロメタン (10mℓ) に懸濁させ、トリエチルアミン (0.22mℓ)、酢酸 (0.05mℓ) を加え室温で5分間攪拌後、30%ホルムアルデヒド水溶液 (0.08mℓ) とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (264mg) を加えて室温で10分攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残さに酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

ナトリウムで乾燥して溶媒を減圧下留去した。残さを飽和塩酸エタノール溶液 (1 ml) に溶解したのち反応液を減圧下濃縮し、得られた残さをヘキサンと酢酸エチルから結晶化させ、標題化合物 (298 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.89 (3H, s),
 3.10 (6H, br), 3.32-3.81 (4H, m),
 4.30-4.81 (4H, m),
 7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 7.82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20-8.28 (2H, m),
 8.50 (1H, s), 11.28 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 491 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$],
 493 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$].

元素分析: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 49.09; H, 4.72; Cl, 13.17;

N, 10.41; S, 11.91.

分析値: C, 48.88; H, 4.78; Cl, 13.26;

N, 10.42; S, 12.03.

[実施例92] 2-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル-6,6-ジメチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジニウムヨウ化物
 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (200 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解させ、ヨウ化メチル (0.05 ml)、炭酸カリウム (79 mg) を加えて80℃で一晩攪拌させた。反応液を減圧濃縮したのち、残さに水を加えて析出した沈殿物をろ取した。これをジクロロメタンとメタノール

混合溶液（１：１）に溶解させ、酢酸エチルを加え析出した沈殿物をろ取し、標題化合物（１４４ｍｇ，５６％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.05–3.23 (12H, m),

3.77 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.40 (2H, br s),

4.79 (2H, br s),

7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

8.15 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.20–8.27 (2H, m),

8.52 (1H, s).

MS (FD) m/z : 505 (M^+ , $C\ell^{35}$),

507 (M^+ , $C\ell^{37}$).

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClIN}_4\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1/2\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ として、

計算値: C, 44.35; H, 4.47; N, 8.28.

分析値: C, 44.52; H, 4.23; N, 8.01.

〔実施例 93〕 2-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-N-オキシド

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩 (40.0 mg) をアセトン (10 ml) に懸濁させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.38 ml)、30%過酸化水素水 (3.50 ml) を加えたのち室温で8日間攪拌した。反応液を減圧濃縮したのち、残さを合成吸着剤クロマトグラフィー (ダイヤイオン HP-20, 水〜水:アセドニトリル=2:5) により精製して標題化合物 (84 mg, 39%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.83–2.90 (1H, m),

3. 10 (5H, br), 3. 20-3. 47 (4H, m),
 3. 61-3. 83 (3H, m), 4. 28-4. 50 (3H, m),
 4. 78-4. 85 (1H, m),
 7. 69 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 8. 14 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 19-8. 27 (2H, m),
 8. 50 (1H, s).

MS (FD) m/z : 506 (M^+ , $C\ell^{35}$),

508 (M^+ , $C\ell^{37}$).

[実施例94] 2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩

ジクロロメタン (1ml) に溶解させた 1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン (303mg) をトリフルオロ酢酸 (1ml) を加えたのちに減圧濃縮し、析出した沈殿物をろ取してジエチルエーテルで洗浄し、標題化合物 (263mg, 83%) を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2. 39-2. 70 (2H, m),
 2. 92-3. 06 (2H, m), 3. 42-3. 77 (4H, m),
 4. 25-4. 50 (7/2H, m), 4. 97 (1/2H, br s),
 5. 35-5. 44 (1/2H, m), 6. 14 (1/2H, br s),
 7. 30-7. 39 (1H, m), 7. 66-7. 73 (2H, m),
 7. 77-7. 82 (1H, m), 8. 16 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 21-8. 28 (2H, m), 8. 49 (1H, s),
 9. 26 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 520 [(M+H)⁺, C₂₇³⁵],

522 [(M+H)⁺, C₂₇³⁷].

元素分析 : C₂₂H₂₂ClN₃O₄S₂ · CF₃CO₂H · 0.6 H₂Oとして、

計算値 : C, 44.29 ; H, 3.73 ; Cl, 5.40 ; F, 9.55 ;

N, 10.67 ; S, 9.77.

分析値 : C, 44.59 ; H, 3.79 ; Cl, 5.26 ; F, 9.54 ;

N, 10.28 ; S, 9.72.

[実施例95] 2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(6-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例91と同様に、2-カルバモイル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.37-2.47 (2H, m),

2.91 (3H, s), 3.00-3.78 (6H, m),

4.28-4.77 (7/2H, m), 4.97 (1/2H, br s),

5.40-5.50 (1/2H, m), 6.14 (1/2H, br s),

7.32-7.40 (1H, m), 7.68-7.75 (2H, m),

7.77-7.83 (1H, m),

8.15 (1H, d, J=8.8 Hz),

8.21-8.28 (2H, m), 8.49 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 534 [(M+H)⁺, C₂₇³⁵],

536 [(M+H)⁺, C₂₇³⁷].

元素分析 : C₂₃H₂₃ClN₃O₄S₂ · HCl · 2.5 H₂Oとして、

計算値 : C, 44.88 ; H, 4.91 ; Cl, 11.52 ;

N, 11.38; S, 10.42.

分析値: C, 44.83; H, 4.89; Cl, 11.65;

N, 11.31; S, 10.46.

[実施例96] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩(132mg)、グリオキシル酸水和物(82mg)を原料として、実施例91と同様の反応により得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(50mℓ)に懸濁させ、トリエチルアミン(0.22mℓ)、クロロギ酸エチル(0.03mℓ)を氷冷下で加えて室温で15分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム(50mg)と水(10mℓ)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、ジクロロメタンで希釈して飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン〜ジクロロメタン:メタノール=100:3)により精製し、飽和塩酸エタノール(1mℓ)に溶解させたのちに減圧濃縮して酢酸エチル中粉碎洗浄し、標題化合物(52mg, 33%)を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.11 (4H, br s),
3.20-3.57 (6H, m), 3.69-3.87 (4H, m),
4.34-4.82 (4H, m), 5.38 (1H, br s),
7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz),
7.82 (1H, dd, J=8.8Hz, 2.0Hz),
8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22 (1H, s),
8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, s),
10.48 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 521 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

523 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

実施例 91 と同様の反応により、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、実施例 97、実施例 98、実施例 99 の化合物を得た。

[実施例 97] 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [[6- (ピリジン-2-イル) メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ [5, 4-c] ピリジン-2-イル] カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.07-3.17 (6H, m),

3.63 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.74 (2H, br s);

4.39 (2H, br s), 4.58 (2H, s),

4.61 (2H, s), 7.50-7.64 (1H, m),

7.67-7.73 (2H, m),

7.82 (1H, dd, J=8.8, 1.5 Hz), 7.97 (1H, m),

8.15 (1H, d, J=8.8 Hz),

8.22 (1H, d, J=1.5 Hz),

8.25 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s),

8.69 (1H, d, J=4.9 Hz).

MS (FAB) m/z : 568 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

570 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₇H₂₅ClN₃O₂S₂ · 2HCl · 0.8H₂Oとして、

計算値 : C, 49.48; H, 4.55; Cl 16.23;

N, 10.68; S, 9.78.

分析値 : C, 49.72; H, 4.48; Cl, 16.31;

N, 10.86; S, 9.53.

[実施例 98] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[[6-(ピリジン-3-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ
ロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.03-3.27 (6H, m),
3.40-3.81 (4H, m), 3.74 (2H, br s),
4.40 (2H, br s), 4.50 (2H, s),
4.70 (2H, s), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz),
7.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8.22 (1H, s), 8.25 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8.50 (1H, s), 8.73 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
8.93 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 568 [(M+H) $^+$, $C_{27}H_{26}$],

570 [(M+H) $^+$, $C_{27}H_{26}$].

元素分析: $C_{27}H_{26}ClN_3O_2S_2 \cdot 2.9HCl \cdot 4.5H_2O$ として、

計算値: C, 42.96; H, 5.06; Cl, 18.32;

N, 9.28.

分析値: C, 42.97; H, 4.84; Cl, 18.19;

N, 9.23.

[実施例 99] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-
[[6-(ピリジン-4-イル)メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾ
ロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.11 (4H, br s),
3.19 (2H, br s), 3.64 (2H, br s),
3.74 (2H, br s), 4.41 (2H, br s),
4.49 (2H, s), 4.80 (2H, s),

7. 69 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 82 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 8. 15 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 21 (1H, d, $J=2.0$ Hz),
 8. 25 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 41 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 8. 50 (1H, s),
 9. 04 (2H, d, $J=6.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 568 [(M+H)⁺, Cl³⁵],

570 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

元素分析: C₂₇H₂₆ClN₅O₃S₂ · 2.7HCl · 6.0H₂Oとして、

計算値: C, 41.86; H, 5.30; Cl, 16.93;

N, 9.04; S, 8.28.

分析値: C, 42.05; H, 4.98; Cl, 16.92;

N, 9.37; S, 8.61.

[実施例100] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[(6-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.04 (2H, br s),

3.23 (4H, br), 3.47 (2H, br s),

3.77 (2H, br s), 4.35-4.50 (2H, m),

7.33 (1H, d, $J=15.6$ Hz),

7.43 (1H, d, $J=15.6$ Hz),

7. 49 (1H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 79 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 9. 57 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 453 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₁ClN₄O₃S₂],

455 [(M+H)⁺, C₁₉H₂₁ClN₄O₃S₂].

元素分析: C₁₉H₂₁ClN₄O₃S₂ · HCl · 0. 3H₂Oとして、

計算値: C, 46. 12; H, 4. 60; Cl, 14. 33;

N, 11. 32; S, 12. 96.

分析値: C, 46. 42; H, 4. 66; Cl, 14. 38;

N, 11. 02; S, 13. 02.

[実施例101] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(6-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

実施例91と同様に、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチアゾロ[5, 4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 92 (3H, s),

3. 01-3. 32 (6H, br), 3. 35-3. 88 (4H, m),

4. 29-4. 84 (4H, m),

7. 33 (1H, d, $J=15.6$ Hz),

7. 49 (1H, d, $J=15.6$ Hz),

7. 49 (1H, d, $J=8.3$ Hz),

7. 79 (1H, d, $J=8.3$ Hz),

11. 31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 467 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₃ClN₄O₃S₂],

469 [(M+H)⁺, C₂₀H₂₃ClN₄O₃S₂].

元素分析: C₂₀H₂₃ClN₄O₃S₂ · HCl · 0. 2H₂Oとして、

計算値 : C, 47.37 ; H, 4.85 ; Cl, 13.98 ;

N, 11.05 ; S, 12.65.

分析値 : C, 47.30 ; H, 4.92 ; Cl, 14.05 ;

N, 11.03 ; S, 12.49.

【実施例102】 (3S) - 3 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] - 1 - [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] ピロリジン 塩酸塩

実施例7と同様に、(3S) - 1 - [(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] - 3 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = -69.72^\circ$ (25°C, c=1.00, CH₃OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ , 40°C) δ :

1.88-1.89 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m),

3.02-3.07 (2H, m), 3.10-3.50 (6H, m),

4.02 (1H, s), 4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s),

7.12 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz),

7.91 (1H, d, J=8.3 Hz),

8.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.14 (1H, s),

8.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.18 (1H, br s),

8.48 (1H, s), 9.65 (2H, br s).

MS (FD) m/z : 461 (M⁺, Cl³⁵),

463 (M⁺, Cl³⁷).

元素分析 : C₂₂H₂₄ClN₃O₂S₂ · 2.1 HCl · H₂Oとして、

計算値 : C, 47.47 ; H, 5.09 ; Cl, 19.74 ;

N, 7.55 ; S, 11.52.

分析値 : C, 47.55 ; H, 5.13 ; Cl, 19.85 ;

N, 7.45 ; S, 11.48.

[実施例103] (3S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[(4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ピロリジン 塩酸塩

実施例7と同様に、(3S)-1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = -62.70^\circ$ (25°C, c=1.00, CH₃OH)

¹H-NMR (DMSO-d₆, at 100°C) δ :

1.82-1.90 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m),

3.05 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.42-3.57 (2H, m),

3.60-3.72 (2H, m), 3.84-3.90 (1H, m),

4.12 (2H, s), 4.45 (2H, s), 7.25 (1H, s),

7.64 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz),

7.90 (1H, dd, J=8.3, 1.6 Hz),

7.97 (1H, d, J=5.6 Hz),

8.08 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.12 (1H, s),

8.14 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.47 (1H, s),

9.55 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 476 [(M+H)⁺, Cl³⁵],

478 [(M+H)⁺, Cl³⁷].

元素分析 : C₂₂H₂₂ClN₃O₃S₂·HClとして、

計算値 : C, 51.56 ; H, 4.52 ; Cl, 13.84 ;

N, 8.20 ; S, 12.51.

分析値 : C, 51.25 ; H, 4.61 ; Cl, 13.68 ;

N, 7.98 ; S, 12.36.

[実施例104] (3S) - 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] - 3 - [[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ] ピロリジン 塩酸塩

実施例7と同様に、(3S) - 3 - [[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) メチル] アミノ] - 1 - [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D = +34.82^\circ$ (25°C, $c = 1.00$, CH₃OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.98-2.20 (2H, m),

2.99-3.04 (2H, m), 3.19-3.26 (1H, m),

3.30-3.50 (3H, m), 3.61-3.72 (1H, m),

3.52-3.60 (1H, m), 4.13 (2H, s),

4.29 (2H, s), 7.09 (1H, s),

7.71 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz),

7.89 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz),

8.17 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),

8.25 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.30 (1H, s),

8.57 (1H, s), 9.55 (2H, br s),

9.7-10.0 (1H, m).

MS (FD) m/z : 461 (M^+ , Cl³⁵),

463 (M^+ , Cl³⁷).

元素分析 : C₂₂H₂₄ClN₃O₂S₂ · 2HCl · 0.2H₂Oとして、

計算値 : C, 49.06 ; H, 4.94 ; Cl, 19.75 ;

N, 7.80 ; S, 11.91.

分析値：C, 48.88; H, 4.97; Cl, 19.65;

N, 7.67; S, 11.84.

[実施例105] (3S)-3-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジン 塩酸塩

実施例7と同様に、(3S)-3-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニルアミノ]-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピロリジンを原料として、標題化合物を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +33.56^\circ$ (25°C, $c = 1.00$, CH₃OH).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.85-1.95 (1H, m),

1.95-2.05 (1H, m), 3.04 (2H, m),

3.24-3.40 (1H, m), 3.41-3.53 (3H, m),

4.04-4.24 (3H, m), 7.34 (1H, s),

7.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),

7.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),

8.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.17 (1H, s),

8.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),

8.27 (1H, d, $J = 5.7$ Hz), 8.50 (1H, s),

9.59 (1H, br s), 9.71 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 476 [(M+H)⁺, C₂₃],

478 [(M+H)⁺, C₂₃].

[実施例106] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]ホモピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[(5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6,

7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] - 4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ホモピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 83 (2H, br s),

3. 04 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3. 30-3. 59 (6H, m),

3. 60-3. 88 (4H, m), 4. 14 (2H, s),

7. 20 (1H, br s),

7. 69 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7. 84 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

8. 10 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8. 17-8. 21 (2H, m),

8. 50 (1H, s), 9. 57 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 490 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$],

492 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$].

元素分析: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 1.1\text{ HCl} \cdot 0.5\text{ H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 51.66; H, 4.99; Cl, 13.92;

N, 7.86.

分析値: C, 51.46; H, 4.61; Cl, 13.55;

N, 8.05.

[実施例107] 4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] - 1- [(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-イル) カルボニル] ピペリジン 塩酸塩

実施例4と同様の反応により、5-tert-ブトキシカルボニル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボン酸、4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホンアミド] ピペリジン トリフルオロ酢酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 26-1. 38 (2H, m),

1. 58-1. 65 (2H, m), 2. 93-3. 13 (4H, m),
 3. 29-3. 40 (3H, m), 3. 90-4. 05 (2H, m),
 4. 11 (2H, s), 7. 16 (1H, s),
 7. 68 (1H, dd, $J=8.0, 2.0$ Hz),
 7. 92 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 8. 07 (1H, d, $J=7.3$ Hz),
 8. 13 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 20 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8. 23 (1H, s),
 8. 51 (1H, s), 9. 71 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 490 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],
 492 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析: C₂₃H₂₅ClN₃O₃S₂ · 2. 4HCl · 3H₂Oとして、

計算値: C, 43. 67; H, 5. 32; Cl, 19. 05; N, 6. 63; S, 12. 33.

分析値: C, 43. 85; H, 5. 40; Cl, 19. 07; N, 6. 63; S, 12. 33.

[実施例108] 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(6-アミノヒドロキシミノメチルベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジンを

実施例83と同様に、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [(6-シアノベンゾフラン-2-イル) カルボニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 11 (4H, s),
 3. 83 (4H, br), 5. 90 (2H, br s),
 7. 34 (1H, s), 7. 64-7. 75 (3H, m),
 7. 83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7. 89 (1H, s).

8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 23 (1H, d, $J=1.5$ Hz),
8. 26 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 51 (1H, s),
9. 77 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 513 [(M+H)⁺, C ℓ^{35}],
515 [(M+H)⁺, C ℓ^{37}].

元素分析: C₂₄H₂₁ClN₄O₅S · 1/5 H₂Oとして、

計算値: C, 55.80; H, 4.18; Cl, 6.86;
N, 10.70; S, 6.21.

分析値: C, 55.65; H, 4.25; Cl, 6.81;
N, 10.70; S, 6.37.

[実施例109] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-アミノヒドロキシミノメチルベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジン

実施例83と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(5-シアノベンゾチオフェン-2-イル)カルボニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 11 (4H, s),
3. 77 (4H, s), 5. 87 (2H, br s),
7. 67 (1H, s), 7. 71 (1H, d, $J=2.0$ Hz),
7. 75 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
7. 83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7. 94 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 15 (1H, s),
8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 25 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 29 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8. 50 (1H, s).

9.68 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 529 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₁N₄O₄S₂].

531 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₁N₄O₄S₂].

元素分析: C₂₇H₂₁N₄O₄S₂ · 0.3H₂Oとして、

計算値: C, 53.94; H, 4.07; N, 10.48.

分析値: C, 54.22; H, 4.17; N, 10.23.

[実施例110] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[[[(1RS)-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例12と同様の反応により、(1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.50-1.60 (1H, m),

1.80-1.90 (1H, m), 2.25-2.58 (5H, m),

2.80-2.90 (1H, m), 2.91-3.10 (1H, m),

3.46-3.72 (4H, m), 6.94 (1H, br s),

7.71 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

7.82 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz),

7.96 (2H, d, J=6.8 Hz),

8.15 (1H, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, J=2.0 Hz),

8.27 (1H, J=8.8 Hz), 8.50 (1H, s),

8.76 (2H, d, J=6.8 Hz).

MS (FAB) m/z : 496 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₁N₄O₃S].

498 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₁N₄O₃S].

元素分析: C₂₇H₂₁N₄O₃S · HCl · 1.3H₂Oとして、

計算値: C, 56.18; H, 5.37; Cl, 12.75;

N, 7. 56 ; S, 5. 77.

分析値 : C, 56. 03 ; H, 5. 29 ; Cl, 12. 67 ;

N, 7. 41 ; S, 5. 77.

[実施例111] 1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]-4-[[(1RS)-4-(ピリジン-4-イル)-3-シクロヘキセン]カルボニル]ピペラジン 塩酸塩

参考例12と同様の反応により、(1RS)-4-(4-ピリジル)-3-シクロヘキセンカルボン酸、1-[(E)-4-クロロスチリルスルホニル]ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 59-1. 70 (1H, m),

1. 90-1. 98 (1H, m), 2. 31-2. 56 (4H, m),

2. 90-3. 00 (1H, m), 3. 13 (4H, br s),

3. 50-3. 63 (4H, m), 6. 98 (1H, br s),

7. 35 (1H, d, J=15. 6Hz),

7. 44 (1H, d, J=15. 6Hz),

7. 51 (2H, d, J=8. 3Hz),

7. 80 (1H, J=8. 3Hz), 7. 97 (1H, J=6. 8Hz),

8. 77 (1H, J=6. 8Hz).

MS (FAB) m/z : 472 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₆ClN₃O₃S],

474 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₆ClN₃O₃S].

元素分析 : C₂₄H₂₆ClN₃O₃S · 0. 9HCl · 2. 3H₂Oとして、

計算値 : C, 52. 77 ; H, 5. 81 ; Cl, 12. 33 ;

N, 7. 69 ; S, 5. 87.

分析値 : C, 52. 61 ; H, 5. 80 ; Cl, 12. 54 ;

N, 7. 44 ; S, 6. 05.

[実施例112] cis-, trans-1-[(6-クロロナフタレン-2-

イル)スルホニル] - 4 - [[4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキサン] カ
ルボニル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 12 と同様の反応により、cis-, trans-4 - (4 - ピリジ
ル) シクロヘキサンカルボン酸、1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) ス
ルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 498 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

500 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₆H₂₈ClN₃O₃S · 1.3HCl · 2H₂Oとして、

計算値 : C, 53.71 ; H, 5.77 ; Cl, 14.02 ;

N, 7.23 ; S, 5.51.

分析値 : C, 53.70 ; H, 5.70 ; Cl, 14.21 ;

N, 7.13 ; S, 5.72.

[実施例 113] cis-, trans-1 - [(E) - 4 - クロロスチリル
スルホニル] - 4 - [[4 - (ピリジン - 4 - イル) シクロヘキサン] カ
ルボニル] ピペラジン 塩酸塩

参考例 12 と同様の反応により、cis-, trans-4 - (4 - ピリ
ジル) シクロヘキサンカルボン酸、1 - [(E) - 4 - クロロスチリル
スルホニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

MS (FAB) m/z : 474 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

476 [(M+H)⁺, Cℓ³⁷].

元素分析 : C₂₄H₂₈ClN₃O₃S · 1.2HCl · 0.8H₂Oとして、

計算値 : C, 54.17 ; H, 5.83 ; Cl, 14.66 ;

N, 7.80 ; S, 6.03.

分析値 : C, 54.21 ; H, 6.20 ; Cl, 15.03 ;

N, 7.51 ; S, 6.18.

[実施例 114] 1 - [(6 - クロロナフタレン - 2 - イル) スルホニル] - 4

－ [(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例7と同様に、1-[(2-tert-ブトキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] -4-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.89-3.29 (4H, m),
3.20-3.83 (8H, m), 4.25 (2H, s),
7.10-7.25 (3H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
7.81 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
8.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.15-8.25 (2H, m),
8.49 (1H, s), 9.54 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 470 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$],
472 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2.0\text{ H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 53.14; H, 5.39; Cl, 13.07;

N, 7.75; S, 5.91.

分析値: C, 53.43; H, 5.43; Cl, 13.15;

N, 8.07; S, 5.55.

[実施例115] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩

実施例91と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-[(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) カルボニル] ピペラジン 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.88 (3H, s),

2. 90-3. 80 (13H, m), 4. 12-4. 56 (1H, m),
 7. 19 (1H, s), 7. 20 (2H, d, $J=6.8$ Hz),
 7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
 7. 81 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 24-8. 28 (2H, m),
 8. 49 (1H, s), 10. 93 (1H, br s).
 MS (FAB) m/z : 484 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₄ClN₃O₃S],
 486 [(M+H)⁺, C₂₄H₂₄ClN₃O₃S].

元素分析: C₂₄H₂₄ClN₃O₃S · HCl · 2. 3H₂Oとして、

計算値: C, 53. 44; H, 5. 67; Cl, 12. 62;

N, 7. 48; S, 5. 71.

分析値: C, 53. 71; H, 5. 81; Cl, 12. 37;

N, 7. 26; S, 5. 62.

[実施例 116] 6-[[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-2, 2-ジメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニウムヨウ化物

実施例 92と同様に、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)カルボニル]ピペラジン塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 90-3. 85 (18H, m),
 4. 61 (2H, s), 7. 19 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
 7. 24 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7. 28 (1H, s),
 7. 72 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),
 7. 81 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
 8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 20-8. 31 (2H, m),
 8. 50 (1H, s).

元素分析: $C_{26}H_{29}ClN_3O_3S \cdot H_2O$ として、

計算値: C, 48.49; H, 4.85; N, 6.53.

分析値: C, 48.66; H, 4.96; N, 6.39.

[実施例 117] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様に、1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.67 (2H, br s),
3.05 (4H, br), 3.30 (2H, br s),
3.35-3.78 (6H, m), 6.24 (1H, br s),
7.32 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.47 (2H, d, $J=8.3$ Hz),
7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
7.81 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),
8.17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.22-8.28 (2H, m),
8.49 (1H, s), 9.25 (2H, br s).

MS (FAB) m/z : 496 [(M+H) $^+$, Cl^{35}],
498 [(M+H) $^+$, Cl^{37}].

元素分析: $C_{27}H_{28}ClN_3O_3S \cdot HCl \cdot 2/5 H_2O$ として、

計算値: C, 57.86; H, 5.19; Cl, 13.14;

N, 7.79; S, 5.94.

分析値: C, 57.91; H, 5.19; Cl, 12.91;

N, 7.75; S, 5.78.

[実施例 118] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンイル]-4-[4-(ピペリジン-4-イル)ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 7 と同様に、1-[4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル)ベンゾイル]-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.78-1.94 (4H, m),

2.80-3.21 (7H, m), 3.30-3.84 (6H, m),

7.23 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.28 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.71 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.80 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

8.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.22-8.27 (2H, m),

8.49 (1H, s), 8.78-9.00 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 498 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$],

500 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 3/5\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 57.27; H, 5.58; Cl, 13.00;

N, 7.71; S, 5.88.

分析値: C, 57.23; H, 5.52; Cl, 12.90;

N, 7.60; S, 5.83.

[実施例 119] (3RS)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド]-1-[4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル] ピロリジン 塩酸塩

(3RS)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホンアミド] ピロリジンを塩酸飽和エタノールに溶解し、室温で8時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残さと4-(4-ピリジ

ル)安息香酸を原料として、実施例4と同様の反応により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.70–2.10 (2H, m),
 3.00–3.65 (4H, m), 3.75–3.90 (1H, m),
 7.50–8.40 (13H, m), 8.95–9.05 (2H, m).
 $\text{MS (FAB)} m/z$: 492 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$],
 494 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 55.68; H, 4.78; N, 7.49;

Cl, 12.64; S, 5.72.

分析値: C, 55.62; H, 4.94; N, 7.67;

Cl, 12.76; S, 5.79.

[実施例120] (3RS)-1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-3-[4-(ピリジン-4-イル)ベンツアミド]ピロリジン 塩酸塩

(3RS)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-[4-(4-ピリジル)ベンツアミド]ピロリジンを塩酸飽和エタノールに溶解し、室温で4時間攪拌後、溶媒を減圧下留去して得られた残さと、6-クロロ-2-ナフチルスルホニルクロライドを原料として、参考例1と同様の反応を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.90–2.10 (2H, m),
 3.00–3.60 (4H, m), 4.15–4.25 (1H, m),
 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$),
 7.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
 7.85 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{Hz}$),
 7.90 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95–8.05 (2H, m),
 8.18 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.30–8.40 (3H, m),
 8.50 (1H, s), 8.98 (2H, d, $J=6.4\text{Hz}$).

MS (FAB) m/z : 492 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₂ClN₃O₃S],

494 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₂ClN₃O₃S].

元素分析 : C₂₃H₂₂ClN₃O₃S · 0.8 HCl · 0.8 H₂Oとして、

計算値 : C, 58.31 ; H, 4.59 ; N, 7.85 ;

Cl, 11.92 ; S, 5.99.

分析値 : C, 58.27 ; H, 4.68 ; N, 7.80 ;

Cl, 11.94 ; S, 6.04.

[実施例121] 1- [[(E)-2-(6-クロロピリジン-3-イル) エチレン] スルホニル] -4-[4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン

1-tert-ブトキシカルボニル-4-[[(E)-2-(6-クロロピリジン-3-イル) エチレン] スルホニル] ピペラジンを原料として、実施例7と同様にtert-ブトキシカルボニル基を除去した後、参考例116と同様の反応により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.10-3.31 (4H, br),

3.40-3.84 (4H, br),

7.50 (1H, d, J=15.9 Hz),

7.52 (1H, d, J=15.9 Hz),

7.46 (3H, d, J=8.3 Hz),

8.06 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.28-8.33 (3H, m),

8.79 (1H, d, J=2.0 Hz),

8.94 (2H, d, J=6.4 Hz).

MS (FAB) m/z : 469 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₁ClN₄O₃S],

471 [(M+H)⁺, C₂₃H₂₁ClN₄O₃S].

元素分析 : C₂₃H₂₁ClN₄O₃S · HCl · 0.4 H₂Oとして、

計算値 : C, 53.89 ; H, 4.48 ; N, 10.93 ;

C₂, 13.83; S, 6.26.

分析値: C, 53.95; H, 4.47; N, 11.02, ;

C₂, 13.91; S, 6.39.

[実施例122] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-メチル-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩
参考例7と同様の反応により、1-(4-ブロモ-2-メチルベンゾイル)-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20 (3H, s),
2.80-4.00 (8H, m), 7.36 (1H, d, J=8.3 Hz),
7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz),
7.75-7.85 (2H, m), 7.88 (1H, s);
8.18 (1H, dd, J=8.8 Hz), 8.20-8.30 (4H, m),
8.50 (1H, br s), 8.90 (2H, d, J=6.8 Hz).
MS (FAB) m/z: 506 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₀ClN₃S],
508 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₀ClN₃S].

[実施例123] 4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]-3-メチルフェニル]ピリジン N-オキシド

実施例6と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[2-メチル-4-(ピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s),
2.80-4.20 (8H, m), 7.16 (1H, d, J=8.3 Hz),
7.38 (1H, J=8.3 Hz), 7.41 (1H, br s),
7.48 (2H, d, J=6.8 Hz),

7. 61 (1H, dd, $J=8.8, 1.5$ Hz),

7. 75 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 91–7. 97 (3H, m),

8. 28 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 8. 31 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 522 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

524 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵].

元素分析: C₂₇H₂₄ClN₃O₄S · H₂Oとして、

計算値: C, 60. 05; H, 4. 85; Cl, 6. 56; N, 7. 78;
S, 5. 94.

分析値: C, 59. 98; H, 4. 89; Cl, 6. 51; N, 7. 48;
S, 5. 92.

[実施例124] 1-[(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4-
-[3-メチル-4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例4と同様の反応により3-メチル-4-(4-ピリジル)安息香酸 塩
酸塩を原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2. 27 (3H, s),

3. 08 (4H, br), 3. 47 (2H, br),

3. 72 (2H, br), 7. 26–7. 37 (3H, m),

7. 73 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7. 86 (2H, d, $J=6.8$ Hz),

8. 18 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25–8. 29 (2H, m),

8. 50 (1H, br s), 8. 87 (2H, d, $J=6.8$ Hz).

MS (FAB) m/z : 506 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵],

508 [(M+H)⁺, Cℓ³⁵].

元素分析: C₂₇H₂₄ClN₃O₃S · 0. 9HCl · 1. 7H₂Oとして、

計算値: C, 56. 95; H, 5. 01; Cl, 11. 83;

N, 7. 38 ; S, 5. 63.

分析値 : C, 57. 08 ; H, 5. 04 ; Cl, 11. 75 ;

N, 7. 37 ; S, 5. 49.

[実施例 125] 4- [4- [[4- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] ピペラジン-1-イル] カルボニル] -2-メチルフェニル] ピリジン N-オキシド

実施例 6 と同様の反応により、1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [3-メチル-4- (ピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2. 28 (3H, s),

3. 13 (4H, br), 3. 63 (2H, br),

3. 86 (2H, br), 7. 15-7. 28 (5H, m),

7. 60 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$),

7. 76 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 90-7. 96 (3H, m),

8. 26 (2H, d, $J=6. 8\text{ Hz}$), 8. 31 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 522 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{35}]$,

524 $[(M+H)^+, \text{Cl}^{37}]$.

元素分析 : $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として、

計算値 : C, 60. 05 ; H, 4. 85 ; Cl, 6. 56 ; N, 7. 78 ;

S, 5. 94.

分析値 : C, 59. 71 ; H, 4. 68 ; Cl, 6. 87 ; N, 7. 63 ;

S, 5. 91.

[実施例 126] 1- [(6-クロロナフタレン-2-イル) スルホニル] -4- [4- (2-メチルピリジン-4-イル) ベンゾイル] ピペラジン 塩酸塩

実施例 4 と同様の反応により、4- (2-メチル-4-ピリジル) 安息香酸塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.76 (3H, s),
 3.00–3.90 (8H, m) 7.56 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$),
 7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),
 8.00 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),
 8.14 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$),
 8.19 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.22–8.29 (3H, m),
 8.51 (1H, br s), 8.80 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$).
 MS (FAB) m/z : 506 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$],
 508 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$].

元素分析: $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 56.06; H, 5.05; Cl, 12.26;

N, 7.26; S, 5.54.

分析値: C, 55.84; H, 5.03; Cl, 12.26;

N, 6.87; S, 5.54.

[実施例 1.2.7] 4-[4-[4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]-2-メチルピリジン N-オキシド

実施例 6 と同様の反応により、1-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-4-[4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2.58 (3H, s),
 3.13 (4H, br), 3.65 (2H, br),
 3.84 (2H, br),
 7.34 (1H, dd, $J=6.8, 2.4\text{ Hz}$),
 7.41 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

7.45 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.56–7.62 (3H, m),

7.76 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz),

7.91–7.96 (3H, m), 8.28–8.32 (2H, m).

MS (FAB) m/z : 522 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄ClN₃O₄S],

524 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄Cl₂N₃O₄S].

元素分析: C₂₇H₂₄ClN₃O₄S · H₂O · 0.05CH₂Cl₂ として、

計算値: C, 59.69; H, 4.83; Cl, 7.16;

N, 7.72; S, 5.89.

分析値: C, 59.47; H, 4.87; Cl, 6.98;

N, 7.48; S, 6.10.

[実施例128] 4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル-2-[2-(モルホリン-4-イル)エチルアミノ]カルボニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

実施例4と同様の反応により、4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシドおよび4-(2-アミノエチル)モルホリンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.22 (4H, s),

2.35–2.80 (6H, br), 3.20–3.90 (3H, br),

3.74 (4H, s), 4.20–4.60 (1H, br),

5.25–5.50 (1H, br), 6.80–7.20 (1H, br),

7.45–7.70 (7H, m),

7.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz),

7.85–7.95 (3H, m),

8.26 (2H, d, $J=6.9$ Hz), 8.32 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 664 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄Cl₂N₃O₄S].

666 [(M+H)⁺, C₂₇]⁺.

[実施例129] 4-[4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-[2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ]カルボニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシド

実施例4と同様の反応により、4-[4-[2-カルボキシ-4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]ピペラジン-1-イル]カルボニル]フェニル]ピリジン N-オキシドおよび2-(ジメチルアミノ)エチルアミンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.29 (6H, s),
2.35-2.75 (6H, br), 3.35-3.90 (3H, br),
4.40-4.60 (1H, br), 5.25-5.50 (1H, br),
7.00-7.20 (1H, br), 7.45-7.65 (7H, m),
7.77 (1H, dd, J=8.8, 1.4 Hz),
7.85-7.95 (3H, m), 8.26 (2H, d, J=7.3 Hz),
8.34 (1H, s).

MS (FAB) m/z: 622 [(M+H)⁺, C₂₇]⁺,

624 [(M+H)⁺, C₂₇]⁺.

元素分析: C₃₁H₃₂N₅O₅S · 0.05CH₂Cl₂ · 2H₂Oとして、

計算値: C, 56.30; H, 5.49; N, 10.57;

Cl, 5.89; S, 4.84.

分析値: C, 56.27; H, 5.37; N, 10.39;

Cl, 6.01, S, 4.91.

[実施例130] 4-[4-(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン

参考例116と同様の反応により、1-[4-(6-クロロナフタレン-2-

イル)スルホニル]-3-メトキシカルボニルメチルピペラジンおよび4-(2-ピリジル)安息香酸 塩酸塩を原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30-4.50 (11H, m),

5.06 (1H, br s), 7.30-7.50 (3H, m),

7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.0\text{ Hz}$),

7.80-7.85 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m),

7.98 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$),

8.10 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

8.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.25-8.30 (2H, m),

8.51 (1H, s), 8.65-8.70 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 564 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}\ell^{35}$],

566 [$(\text{M}+\text{H})^+$, $\text{C}\ell^{37}$].

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$ として、

計算値: C, 59.66; H, 4.87; N, 7.20; $\text{C}\ell$, 6.07;

S, 5.49.

分析値: C, 59.53; H, 4.61; N, 7.05; $\text{C}\ell$, 6.33;

S, 5.70.

[実施例131] 4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-カルボキシメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例3と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-メトキシカルボニルメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30-4.50 (8H, m),

5.05 (1H, br s), 7.35-7.40 (1H, m),

7.43 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$),

7. 72 (1H, d, $J=8.3$ Hz),
7. 81 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 85–7. 90 (1H, m),
7. 97 (1H, d, $J=7.8$ Hz),
8. 08 (2H, d, $J=8.8$ Hz),
8. 17 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8. 25–8. 30 (2H, m),
8. 49 (1H, s), 8. 65–8. 70 (1H, m).

MS (FAB) m/z : 550 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₃O₅S],
552 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₃O₅S].

元素分析: C₂₇H₂₄N₃O₅S · 0. 4 HCl · 0. 9 H₂Oとして、

計算値: C, 57. 90; H, 4. 55; N, 7. 23;

Cl, 8. 55; S, 5. 52.

分析値: C, 57. 76; H, 4. 26; N, 7. 02;

Cl, 8. 44; S, 5. 27.

[実施例 132] 2-カルバモイルメチル-4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 35 と同様の反応により、4-[(6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル]-2-カルボキシメチル-1-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 20–4. 50 (8H, m),

5. 10 (1H, br s), 6. 96 (2H, br s),

7. 45–7. 55 (3H, m), 7. 70–7. 85 (3H, m),

8. 05–8. 35 (6H, m), 8. 50 (1H, s),

8. 81 (1H, d, $J=4.9$ Hz).

MS (FAB) m/z : 549 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₃O₅S],

551 [(M+H)⁺, C₂₇H₂₄N₃O₅S].

元素分析: $C_{28}H_{25}ClN_4O_4S \cdot 1.3HCl \cdot 1.5H_2O$ として、

計算値: C, 53.94; H, 4.74; N, 8.99;

Cl, 13.08; S, 5.14.

分析値: C, 53.85; H, 4.87; N, 8.80;

Cl, 13.19; S, 5.27.

[実施例133] 1-[(Z)-4-クロロ-β-(2-ヒドロキシエタン-1-イル)-β-スチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン[情報シス1]-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

氷冷下 4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(Z)-4-クロロ-β-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-β-スチリルスルホニル]ピペラジン (355 mg) をエタノール (3 ml) に溶解し、飽和塩酸エタノール (6 ml) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を用いて、実施例4と同様の反応により、標題化合物 (285 mg, 65%) を得た。

1H -NMR (DMSO- d_6)- δ :

2.58 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.06 (4H, br s),

3.15-3.60 (4H, br),

3.68 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 7.24 (1H, s),

7.38 (2H, d, $J=8.6$ Hz),

7.40 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47-7.57 (3H, m),

8.02-8.10 (2H, m), 8.14 (2H, d, $J=8.3$ Hz),

8.74 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 512 ($M+H$) $^+$.

[実施例134] 1-[(E)-4-クロロ-β-(2-ヒドロキシエタン-1-イル)-β-スチリルスルホニル]-4-[4-(ピリジン-2-イル)ベンゾイル]ピペラジン 塩酸塩

実施例 133 と同様に、4-tert-ブトキシカルボニル-1-[(E)-4-クロロ-β-[2-(メトキシメチルオキシ)エチル]-β-スチリルスルホニル]ピペラジンを原料として、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ :

2. 74 (2H, t, J=7.3 Hz), 3. 27 (4H, br s),

3. 37-3. 85 (6H, m), 7. 45 (1H, s),

7. 50-7. 60 (5H, m), 7. 68 (2H, d, J=8.3 Hz),

8. 06-8. 17 (4H, m), 8. 75 (1H, d, J=4.9 Hz).

MS (FAB) m/z : 512 (M+H)⁺.

元素分析 : C₂₆H₂₈ClN₃O₄S · 1. 1 HCl · 0. 8 H₂O として、

計算値 : C, 55. 12 ; H, 5. 11 ; N, 7. 42 ;

Cl, 13. 14 ; S, 5. 66.

分析値 : C, 55. 22 ; H, 5. 21 ; N, 7. 20 ;

Cl, 12. 97 ; S, 5. 66.

[試験例 1] FXa に対する K_i 値の測定

96穴マイクロプレートに検体溶液 5 μl、精製水 5 μl、10.0 mM トリス・20.0 mM 塩化ナトリウム・0. 2% BSA (pH 7. 4) 緩衝液 40 μl、0. 05 U/ml ヒト FXa (Enzyme Research 社、測定用緩衝液で溶解および希釈) 10 μl を分注し、S2222 (Chromogenix 社、最終濃度 : 7.5、15.0、30.0、60.0 μM) 40 μl を加え、405 nm における吸光度の増加を室温で 15 分間測定した。反応速度の逆数と阻害剤濃度から 4 つの一次回帰式 (Y = aX + b) を求め (Dixon Plot)、連立方程式を解くことで得られる 6 つの数値のメディアンを K_i 値とした。

実施例 91 ならびに実施例 93 の化合物、FXa に対する K_i 値はそれぞれ 6. 6 nM および 10. 9 nM であった。

〔試験例2〕 トロンビンに対する K_i 値の測定

96穴マイクロプレートに検体溶液 $5\mu\text{l}$ 、精製水 $5\mu\text{l}$ 、 100mM トリス・ 200mM 塩化ナトリウム・ 0.02% BSA($\text{pH}7.4$)緩衝液 $40\mu\text{l}$ 、 $5\text{U}/\text{mL}$ ヒトトロンビン(Sigma Chemical社、測定用緩衝液で溶解および希釈) $10\mu\text{l}$ を分注し、S2266(Chromogenix社、最終濃度: 50 、 100 、 200 、 $400\mu\text{M}$) $40\mu\text{l}$ を加え、 405nm における吸光度の増加を室温で15分間測定した。反応速度の逆数と阻害剤濃度から4つの一次回帰式($Y=aX+b$)を求め(Dixon Plot)、連立方程式を解くことで得られる6つの数値のメディアンを K_i 値とした。

実施例91ならびに実施例93の化合物、トロンビンに対する K_i 値は、それぞれ $0.4\mu\text{M}$ および $3.3\mu\text{M}$ であった。

〔試験例3〕FXa阻害作用(IC_{50} 値)の測定

1) 反応速度法

96穴マイクロプレートに検体溶液 $10\mu\text{l}$ 、 100mM トリス・ 200mM 塩化ナトリウム・ 0.2% BSA($\text{pH}7.4$)緩衝液 $40\mu\text{l}$ 、 $0.05\text{U}/\text{mL}$ ヒトFXa(コスモバイオ-ERL HFXa-1011、測定用緩衝液で溶解および希釈) $10\mu\text{l}$ を分注し、 $750\mu\text{M}$ S2222(Chromogenix社) $40\mu\text{l}$ を加え、室温で 405nm における吸光度の増加(mOD/min)を測定した。以下の式により、各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、 50% 阻害濃度(IC_{50})を求めた。

$$\text{阻害率}(\%) = (1 - \text{サンプルのOD} \div \text{コントロールのOD}) \times 100$$

実施例92の化合物は、FXa 50% 阻害濃度、 7.8nM を示した。

2) エンドポイント法

検体溶液 $100\mu\text{l}$ 、 100mM トリス・ 200mM 塩化ナトリウム(pH

7. 4) 280 μ l および 1 mM S2222 (Chromogenix 社) 溶液 100 μ l を混合し、37°C で加温した中に、0.625 U/ml のヒト FXa (コスモバイオ-ERL HFXa-1011、測定用緩衝液で溶解および希釈) 20 μ l を加え、37°C で 15 分間加温した後、1 M クエン酸 100 μ l を加え、405 nm における吸光度を測定した。検体の代わりに検体の希釈溶媒のみを加えたものをブランクとし、1 M クエン酸を FXa より先に加えたものをコントロールとした。FXa 活性を 50% 阻害する時の検体濃度を求め (IC_{50})、FXa 阻害作用の指標とした。

実施例 6 および実施例 19 の化合物は、FXa 50% 阻害濃度、それぞれ 125 nM、72 nM を示した。

[試験例 4] トロンビン阻害作用 (IC_{50} 値) の測定

1) 反応速度法

96 穴マイクロプレートに検体溶液 10 μ l、100 mM トリス・200 mM 塩化ナトリウム・0.2% BSA (pH 7.4) 緩衝液 40 μ l、4 U/ml ヒト トロンビン (Sigma Chemical 社、測定用緩衝液で溶解および希釈) 10 μ l を分注し、500 μ M S2266 (Chromogenix 社) 40 μ l を加え、室温で 405 nm における吸光度の増加 (mOD/min) を測定した。以下の式により各検体の阻害%を求め、対数確率紙の横軸に検体最終濃度、縦軸に阻害%をプロットし、50% 阻害濃度を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - \text{サンプルの OD} \div \text{コントロールの OD}) \times 100$$

実施例 19 の化合物のトロンビン 50% 阻害濃度は 1.9 μ M であった。

2) エンドポイント法

検体溶液 100 μ l、100 mM トリス・200 mM 塩化ナトリウム (pH 7.4) 280 μ l および 1 mM S2238 (Chromogenix 社) 溶液 100 μ l を混合し、37°C で加温した中に、1 U/ml のヒト トロンビン (Sigma Chemical 社、測定用緩衝液で溶解および希釈) 20 μ l

を加え、37℃で10分間加温した後、1Mクエン酸100 μ lを加え、405nmにおける吸光度を測定した。検体の代わりに検体の希釈溶媒のみを加えたものをブランクとし、1Mクエン酸をトロンビンより先に加えたものをコントロールとした。トロンビン活性を50%阻害する時の検体濃度を求め(IC_{50})、トロンビン阻害作用の指標とした。

実施例92の化合物のトロンビン50%阻害濃度は200 μ M以上であった。

[試験例5] 凝固時間延長作用の測定 (プロトロンビン時間の測定)

血漿20 μ lと検体溶液20 μ lを混合し、シンプラスチン(Organon Teknika社)40mlを加えて凝固時間を測定する。血漿の凝固時間を2倍に延長する検体の濃度($CT2$)を求めて抗凝固作用の指標とした。

実施例92の化合物は0.35 μ Mの $CT2$ を示した。

[試験例6] 経口投与試験

1) 方法

検体を0.5%(w/v)メチルセルロース溶液に溶解または懸濁し、一晩絶食した8~11週齢のラット(Wistar系雄性ラット(日本エスエルシー株式会社))に経口投与(10ml/kg)した。検体投与後適宜、ハロセン麻醉下、頸静脈より1/10容3.13%(w/v)クエン酸ナトリウム加血液を採取し、採血時以外はラットを覚醒させた。また、6時間後採血の後に給餌を再開した。各血液サンプルから遠心により血漿を分離し、血中抗FXa活性およびプロトロンビン時間延長作用を測定した。

2) 測定方法

2-1) 血漿中抗FXa活性の測定

96穴プレートに血漿5 μ lを分注し、100mMトリス・200mM塩化ナトリウム・0.2%BSA(pH7.4)緩衝液、水および0.1U/mlヒトファクターXa溶液(測定用緩衝液で溶解および希釈)の8:1:2の混合物を55 μ l、750 μ M S-2222 40 μ lを添加した。プレートミキサー

で10秒間攪拌後、405nmにおける吸光度の増加(mOD/min)を室温で測定した。阻害率の算出は以下のように行なった。

阻害率(%) =

$$(1 - \text{サンプルのOD} \div \text{サンプルの採血時間に対応するコントロールのODの
平均値}) \times 100$$

2-2) 経口投与における凝固時間延長作用の測定(プロトロンビン時間の測定)

血漿20 μ lにシンプラスチン(Organon Teknika社、USA) 40 μ lを加え凝固時間を測定した。検体投与前のプロトロンビン時間に対する、検体投与後のプロトロンビン時間の比を凝固時間延長作用の指標とした。

3) 結果

実施例110の化合物は、検体30mg/kg経口投与1時間後に血漿中抗FXa活性70%を示し、プロトロンビン時間を1.18倍に延長した。

〔試験例7〕組織トロンボプラスチン誘導ラットDICモデルにおける抗血栓効果試験法

ラットをハロセン麻酔し、頸静脈から1/10容3.13%(w/v)クエン酸ナトリウムを用いて採血(血小板数、抗FXa活性、TAT測定用)した後、検体を経口投与した。検体投与後の適当な時間にネンブタール(50mg/ml ベントバルビタール ナトリウム、Abbott Laboratories,)により腹腔内麻酔(1ml/kg)し、0.2U/mlの組織トロンボプラスチン(Thromboplastin C plus、Dade Diagnostics of P. R. Inc.,)を2.5~3.0ml/kg/minで1分間大腿静脈から静注し、10分後に頸静脈から採血(血小板数、抗FXa活性測定用)し、さらに20分後に頸静脈より採血(TAT測定用)を行なった。各血液サンプルの血小板数、血漿中抗FXa活性およびTAT濃度の測定を行った。血小板数は自動血球計算機にて測定し、血漿中抗FXa活性の測定方法は、試験例7の方法と同じである。

また、TAT (Thrombin-anti Thrombin=複合体) の測定は、Enzygnost R TAT micro kit (ベーリングベルケ社製) を用いて行なった。

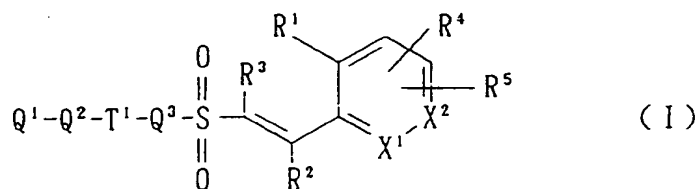
実施例 95 の化合物 30 mg/kg を経口投与することにより、明確な血漿中抗 Xa 作用が認められ、血小板数の減少と TAT 濃度の上昇が抑制された (組織トロンボプラスチン投与は検体投与 1 時間後)。

産業上の利用可能性

本発明のスルホニル誘導体は優れた FXa 阻害作用に基づく抗凝固作用を示す。従って、本発明のスルホニル誘導体は何ら血小板には作用することなく、血栓並びに塞栓によって引き起こされる各種疾病、例えば脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固などを治療又は予防することができる。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシル基、アルコキシアルキル基、カルボキシル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、または基 A^1-B^1-

(基中、 A^1 は置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^1 は単結合、カルボニル基、アルキレン基、カルボニルアルキル基、カルボニルアルキルオキシ基、またはアルキレンカルボニルオキシ基を意味する。)を意味する。

R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基またはアルコキシアルキル基を意味する。また、 R^2 または R^3 は、 R^1 と一緒になって炭素数1～3のアルキレン基またはアルケニレン基を意味してもよい。

R^4 および R^5 はそれぞれ独立して、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシル基を意味する(ただし、 R^4 および R^5 は同時に水素原子であることはない。))。

Q^1 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素

基、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性もしくは3環性の縮合環基を意味する。

Q² は単結合、酸素原子、硫黄原子、直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルキニレン基、

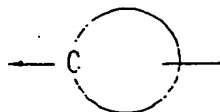
基-N(R⁶)-CO-

(基中、R⁶ は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N(R⁷)-(CH₂)_m-

(基中、R⁷ は水素原子またはアルキル基を意味し、mは0～6の整数を意味する。)、または

基



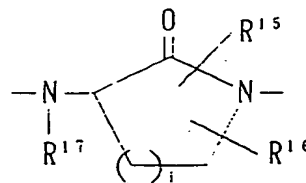
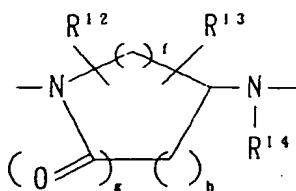
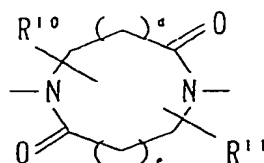
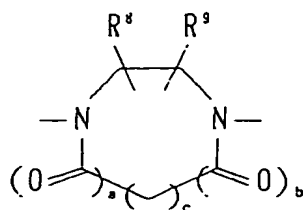
(この基は、置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、

または

置換基を有することもある2価の飽和もしくは不飽和の2環性の縮合環基を意味する。←Cはこの基の炭素原子がQ¹ と結合することを示す。)を意味する。

Q³ は以下のいずれかの基を意味する。



(これらの基中、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{16} が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合わないときは、それぞれ独立して、

水素原子、

水酸基、

アルキル基、

アルコキシル基、

アルコシアルキル基、

アルコシアルキルオキシ基、

ヒドロシアルキル基、

ヒドロシアルキルオキシ基、

ヒドロシアルキルカルボニル基、

ヒドロシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルスルホニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルオキシ基、
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルオキシ基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキルオキシ基、または

基 A^2-B^2 -(基中、 A^2 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。 B^2 は単結合、カルボニル基またはアルキレン基を意味する。)を意味する。

また、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} および R^{16} が結合する炭素原子が窒素原子に隣り合うときはそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

ホルミル基、

ホルミルアルキル基、

ホルミルアルキルカルボニル基、

ホルミルアルキルスルホニル基、

アルキルカルボニル基、

アルキルスルホニル基、

アルキルカルボニルアルキル基、

アルキルスルホニルアルキル基、

カルボキシル基、

カルボキシアルキル基、

カルボキシアルキルカルボニル基、

カルボキシアルキルスルホニル基、

カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、

カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、

アルコキシアルキル基、

アルコシカルボニル基、

アルコシカルボニルアルキル基、

アルコシカルボニルアルキルカルボニル基、

アルコシカルボニルアルキルスルホニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、または

基 A^3-B^3 —（基中、 A^3 は置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基を意味する。

B^3 は単結合、カルボニル基またはアルキレン基を意味する。）を意味する。

また、 R^8 および R^9 、 R^{10} および R^{11} 、 R^{12} および R^{13} 、 R^{15} および R^{16} は環を構成する炭素原子とともに一緒になって置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の環状炭化水素基または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよく、

R^{14} および R^{17} はそれぞれ独立して、

水素原子、

アルキル基、

ヒドロキシアルキル基、

ヒドロキシアルキルカルボニル基、

ヒドロキシアルキルスルホニル基、

アルコキシル基、
アルコキシアルキル基、
アルコキシアルキルカルボニル基、
アルコキシアルキルスルホニル基、
ホルミル基、
ホルミルアルキル基、
ホルミルアルキルカルボニル基、
ホルミルアルキルスルホニル基、
アルキルカルボニル基、
アルキルカルボニルアルキル基、
アルキルスルホニル基、
アルキルスルホニルアルキル基、
カルボキシアルキル基、
カルボキシアルキルカルボニル基、
カルボキシアルキルスルホニル基、
カルボキシアルキルカルボニルアルキル基、
カルボキシアルキルスルホニルアルキル基、
アルコキシカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキル基、
アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、
アルコキシカルボニルアルキルスルホニル基、
置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキル基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシ基、
アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルカル

ボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノアルキルオキシカルボニル基、

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニル基、アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルアルキル基、または

アミノ基部分に置換基を1個もしくは2個有することもあるアミノカルボニルオキシアルキル基を意味する。

また、 R^{14} は R^{12} または R^{13} と一緒に環を構成する炭素原子と R^{14} が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

また、 R^{17} は R^{15} または R^{16} と一緒に環を構成する炭素原子と R^{17} が結合する窒素原子とともに、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～7員の複素環式基を意味してもよい。

a、b、d、eおよびgはそれぞれ独立して、0または1の整数を意味する。cは0から3の整数を意味する。f、hおよびiはそれぞれ独立して、1から3の整数を意味する。ただし、aとbとcの和は2または3の整数を意味し、dおよびeの和は0または1の整数を意味し、fとgとhの和は3から5の整数を意味する。)

T^1 はカルボニル基、

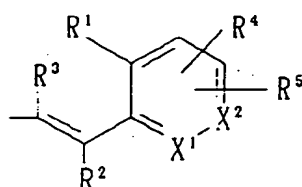
基-CH(R^{18})-

(R^{18} は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。) または
基-C(=NOR¹⁹)-

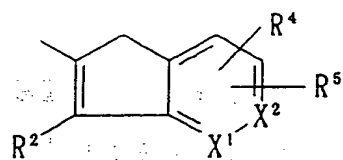
(R^1 は水素原子、アルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基またはアミノ基部分に置換基を有することもあるアミノアルキル基を意味する。)を意味する。

X^1 および X^2 はそれぞれ独立して、メチン基または窒素原子を意味する。] で表されるスルホニル誘導体、その塩およびそれらの溶媒和物。

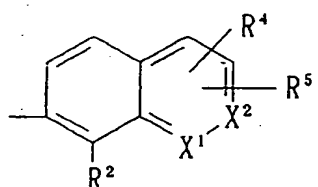
2. 一般式 (I) における基



が、



または



[上記基中、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 X^1 および X^2 は前記に同じ。]

を意味するものである請求項1記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

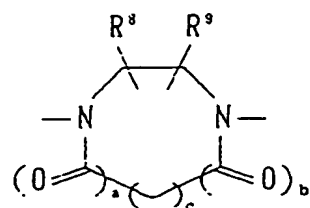
3. R^4 がハロゲン原子を意味するものである請求項1または2記載のスルホニ

ル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

4. Q^1 が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるイミダゾリル基、置換基を有することもあるピリジル基、置換基を有することもあるピリミジニル基、置換基を有することもあるピロリジニル基、置換基を有することもあるテトラヒドロチエノピリジル基または置換基を有することもあるテトラヒドロチアゾロピリジル基を意味するものである請求項1～3のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

5. Q^2 が単結合、フェニレン基、シクロヘキシレン基またはシクロヘキセニレン基を意味するものである請求項1～4のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

6. Q^3 が基



[基中、 R^8 、 R^9 、 a 、 b および c は前記に同じ。]

を意味するものである請求項1～5のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

7. T^1 がカルボニル基を意味するものである請求項1～6のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物。

8. 請求項1～7のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする医薬。

9. 請求項1～7のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする活性化血液凝固第X因子阻害剤。

10. 請求項1～7のいずれか1項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれら

の溶媒和物を有効成分とする血液凝固抑制剤。

11. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする血栓または塞栓の予防および／または治療剤。

12. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の予防および／または治療剤。

13. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物；及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

14. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の医薬としての使用。

15. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の活性化血液凝固第 X 因子阻害剤としての使用。

16. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の血液凝固抑制剤としての使用。

17. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物の血栓または塞栓の予防および／または治療剤としての使用。

18. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を患者に投与することを特徴とする血栓または塞栓により引き起こされる疾患の処置方法。

19. 請求項 1～7 のいずれか 1 項記載のスルホニル誘導体、その塩またはそれらの溶媒和物を患者に投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04411

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D207/335, C07D207/12, C07D211/34, C07D211/70, C07D213/56, C07D213/82, C07D213/89, C07D213/73, C07D217/02, C07D233/64,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D207/335, C07D207/12, C07D211/34, C07D211/70, C07D213/56, C07D213/82, C07D213/89, C07D213/73, C07D217/02, C07D233/64,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/10022, A1 (ZENECA LIMITED), 4 April, 1996 (04. 04. 96) & EP, 783500, A1 & AU, 9535307, A & ZA, 9508085, A & NO, 9701415, A	1-17
X A	WO, 96/40679, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 853618, A1 & AU, 9661669, A & US, 5612353, A & NO, 9705762, A	1-5, 8-17 6, 7
X	WO, 97/29104, A1 (ZENECA LIMITED), 14 August, 1997 (14. 08. 97) & ZA, 9700912, A & AU, 9715534, A	1-17
X A	WO, 97/06802, A1 (ZENECA LIMITED), 27 February, 1997 (27. 02. 97) & EP, 844877, A1 & AU, 9667485, A	1-7 8-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
14 December, 1998 (14. 12. 98)

Date of mailing of the international search report
22 December, 1998 (22. 12. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04411

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED), 22 May, 1998 (22. 05. 98) & ZA, 9710062, A & AU, 9748748, A	1-17
PX PA	US, 5731315, A (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 24 March, 1998 (24. 03. 98) & WO, 98/24784, A1 & ZA, 9710968, A & AU, 9860121, A	1-5, 8-17 6, 7
PX PA	WO, 98/25611, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.), 18 June, 1998 (18. 06. 98) & ZA, 9711207, A & AU, 9855182, A	1-5, 8-17 6, 7
PX PA	WO, 98/06705, A1 (ZENECA LIMITED), 19 February, 1998 (19. 02. 98) & AU, 9737017, A	1-7 8-17
A	JP, 06-509076 (BASF AG.), 13 October, 1994 (13. 10. 94) & DE, 4121947, A & WO, 93/01208, A & EP, 668869, A1 & US, 5489583, A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04411

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18, 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18 and 19 pertain to methods for treatment of diseases such as thrombosis characterized by administering compounds described in claims 1 to 7 to patients with the diseases, and the methods include those for the treatment of the human body by therapy. Thus, claims 18 and 19 relate to
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04411

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

subjects matters which this International Searching Authority is not required to search.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04411

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C0D239/42, C07D243/08, C07D277/40, C07D295/22, C07D307/80, C07D333/68,
C07D401/10, C07D495/04, C07D513/04, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/425,
A61K31/435, A61K31/44, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/55

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C0D239/42, C07D243/08, C07D277/40, C07D295/22, C07D307/80, C07D333/68,
C07D401/10, C07D495/04, C07D513/04, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/425,
A61K31/435, A61K31/44, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/55

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D207/335, C07D207/12, C07D211/34, C07D211/70, C07D213/56, C07D213/82, C07D213/89, C07D213/73, C07D217/02, C07D233/64, C07D239/42, C07D243/08, C07D277/40, C07D295/22, C07D307/80, C07D333/68, C07D401/10, C07D495/04, C07D513/04, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/425, A61K31/435, A61K31/44, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D207/335, C07D207/12, C07D211/34, C07D211/70, C07D213/56, C07D213/82, C07D213/89, C07D213/73, C07D217/02, C07D233/64, C07D239/42, C07D243/08, C07D277/40, C07D295/22, C07D307/80, C07D333/68, C07D401/10, C07D495/04, C07D513/04, A61K31/34, A61K31/38, A61K31/425, A61K31/435, A61K31/44, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/535, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/10022, A1 (ZENECA LIMITED) 4. 4月. 1996 (04. 04. 96) &EP, 783500, A1 &AU, 9535307, A &ZA, 9508085, A &NO, 9701415, A	1-17
X A	WO, 96/40679, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 19. 12月. 1996 (19. 12. 96) &EP, 853618, A1 &AU, 9661669, A &US, 5612353, A &NO, 9705762, A	1-5, 8-17 6, 7
X	WO, 97/29104, A1 (ZENECA LIMITED) 14. 8月. 1997 (14. 08. 97) &ZA, 9700912, A &AU, 9715534, A	1-17
X A	WO, 97/06802, A1 (ZENECA LIMITED) 27. 2月. 1997 (27. 02. 97) &EP, 844877, A1 &AU, 9667485, A	1-7 8-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

14. 12. 98

国際調査報告の発送日

22. 12. 98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅見 節子

4C

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED) 22. 5月. 98 (22. 05. 98) &ZA, 9710062, A &AU, 9748748, A	1-17
PX PA	US, 5731315, A (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 24. 3月. 1998 (24. 03. 98) &WO, 98/24784, A1 &ZA, 9710968, A &AU, 9860121, A	1-5, 8-17 6, 7
PX PA	WO, 98/25611, A1 (RHONE-POULENC RORER PHARMACEUTICALS INC.) 18. 6月. 1998 (18. 06. 98) &ZA, 9711207, A &AU, 9855182, A	1-5, 8-17 6, 7
PX PA	WO, 98/06705, A1 (ZENECA LIMITED) 19. 2月. 1998 (19. 02. 98) &AU, 9737017, A	1-7 8-17
A	JP, 06-509076 (ヒ・エー・エス・エフ アクチオンゲゼルシャフト) 13. 10. 1994 (13. 10. 94) &DE, 4121947, A &WO, 93/01208, A &EP, 668869, A1 &US, 5489583, A	1-17

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/04411

第1欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲18及び19は、請求の範囲1～7に記載の化合物を患者に投与することを特徴とする血栓等の疾患の処置方法に係るものであり、当該方法は人の治療方法を含むものであるから、国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。